

L. W 3119-01

CYCLIC AMINE DERIVATIVE

Patent number: JP1079151
Publication date: 1989-03-24
Inventor: SUGIMOTO HACHIRO; TSUCHIYA YUTAKA; HIGURE KUNIZO; KARIBE NORIO; IIMURA YOICHI; SASAKI ATSUSHI; YAMANISHI YOSHIHARU; OGURA HIROO; ARAKI SHIN; OZASA TAKASHI; KUBOTA ATSUHIKO; OZASA MICHIKO; YAMATSU KIYOMI
Applicant: EISAI CO LTD
Classification:
- international: A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/18; C07D211/32; C07D211/94; C07D295/10; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/06; C07D405/12; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/00; C07D211/00; C07D295/00; C07D401/00; C07D405/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/18; C07D211/32; C07D211/94; C07D295/10; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/06; C07D405/12
- european:
Application number: JP19880153852 19880622
Priority number(s): JP19880153852 19880622; JP19870155058 19870622

Report a data error here

Abstract of JP1079151

NEW MATERIAL: The compound of formula I [J is phenylpyridyl, pyrazyl, indanyl, indanonyl, univalent group derived from cyclic amide or alkyl; B is group of formula II-IV (n is 0-10; R<2> is H or methyl; R<3> is H, alkyl, acylphenyl, etc.; R<4> is H, alkyl or phenyl), etc.; T is N or C; Q is T or N O; K is H, phenyl, arylalkyl, alkyl, pyridylmethyl, etc.; q is 1-3] and its salt. EXAMPLE: 1-Benzyl-4-((5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl) methylpiperidine. USE: It has strong and highly selective anti-acetylcholine esterase activity and is useful as a preventive and remedy for senile dementia. PREPARATION: A compound of formula I wherein B is group of formula IV can be produced e.g., by reacting an acid halide of formula V (Hal is halogen) with a cyclic amine derivative of formula VI in the presence of a salt-removing agent.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-79151

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)3月24日

C 07 D 211/32

207/09

211/18

5761-4C

7242-4C

8761-4C*

審査請求 未請求 請求項の数 22 (全57頁)

⑮ 発明の名称 環状アミン誘導体

⑯ 特 願 昭63-153852

⑰ 出 願 昭63(1988)6月22日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)5月22日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特願 昭62-155058

⑳ 発 明 者 杉 本 八 郎 茨城県牛久市柏田町3073-13
 ㉑ 発 明 者 土 屋 裕 茨城県牛久市栄町2-35-16
 ㉒ 発 明 者 日 暮 邦 造 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
 ㉓ 発 明 者 刈 部 則 夫 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
 ㉔ 発 明 者 飯 村 洋 一 茨城県つくば市天久保2-23-5 ノゾン学園103
 ㉕ 発 明 者 佐 々 木 淳 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
 ㉖ 発 明 者 山 西 嘉 晴 茨城県電ヶ崎市松葉3-2-4
 ㉗ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ㉘ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

最終頁に続く

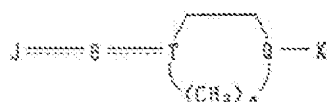
明 細 書

1. 発明の名称

環状アミン誘導体

2. 特許請求の範囲

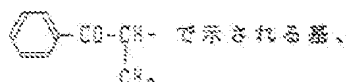
1 次の一般式



(式中、

Jは(α)置換若しくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、

(β)フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズヌベロニル、⑧インダノリル、⑨式

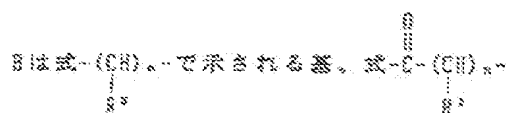


(α)環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(α)低級アルキル基、又は

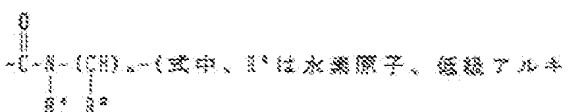
(α)式 $R^1\text{---CH=CH-}$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)

で示される基を意味する。

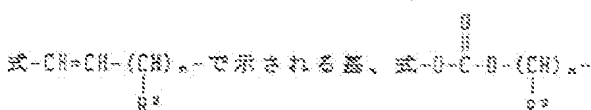


で示される基、式 $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ \text{---N---(CH)}_n\text{---} \\ | \\ R^2 \end{array}$ (式中、 R^2 は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式



ル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



水素原子又はメチル基を意味する。)で示される基、式 $=(CH-CH=CH)_r-$ (式中、 r は1~3の整数を意味する)で示される基、式 $=(CH-(CH_2)_s)-$

(式中、 s は0又は1~9の整数を意味する)で示される基又は式 $=(CH-CH)_4-$ (式中、 4 は0又は1~3の整数を意味する)で示される基、

X は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ビリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。]

で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

7. X が置換若しくは無置換のアリールアルキル基又はフェニル基である請求項6記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

8. J がインダノールから誘導される一価又は二

価の基、インデニル又はインデンジオニルから選択された一つの基である請求項6又は7記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

9. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

10. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

11. 化合物が1-ベンジル-4-((5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

12. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

キシ-1-インダノン)-2-イル)プロピルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

13. 化合物が1-ベンジル-4-((5-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

14. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-オキソインダノン)-2-イル)プロピルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

20. 次の一般式



〔式中、

J は①置換若しくは無置換の次に示す基：①フェニル基、②ビリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサ

13. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-メチレンジオキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

14. 化合物が1-(m -ニトロベンジル)-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

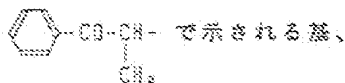
15. 化合物が1-シクロヘキシルメチル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

16. 化合物が1-(m -フルオロベンジル)-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

17. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメト

リル基又は⑦フリル基、

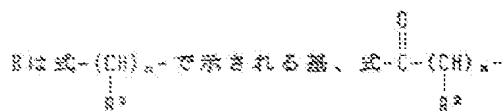
(4) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式



(10) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(11) 低級アルキル基、又は

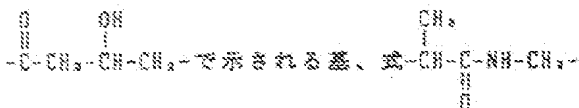
(12) 式 $\text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。



で示される基、式 $-\text{N}(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキ

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。) 、式 $-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は1～3の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は0又は1～9の整数を意味する) で示される基、式 $-(\text{CH}-\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は0又は1～5の整数を意味する) で示され

る基、式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式

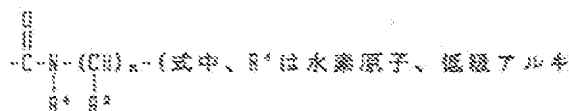


で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

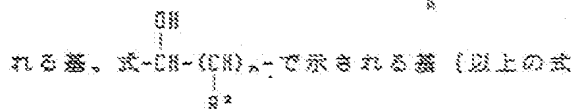
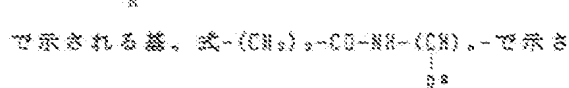
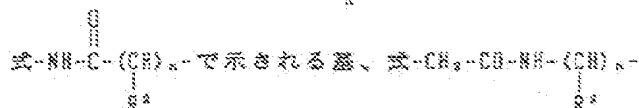
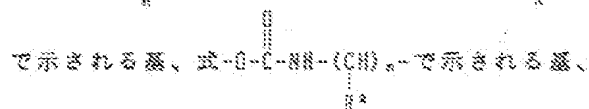
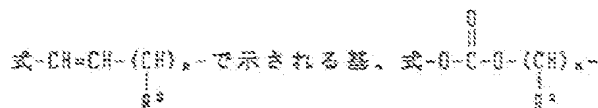
↑は酸素原子又は硫黄原子を意味する。

○は酸素原子、硫黄原子又は式 $\text{N} \rightarrow \text{O}$ で示される基を意味する。

ルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式



ル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



中、 n は0又は1～10の整数を意味する。 R^2 は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

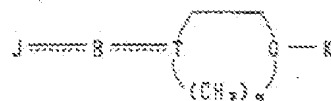
K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、トリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

n は1～3の整数を意味する。

式中、 ----- は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

21. 次の一般式

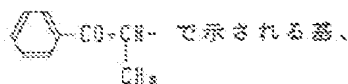


(式中、

Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；①

フェニル基、②ピリジル基、③ピラゾル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基。

(d) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インゲニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダノジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式

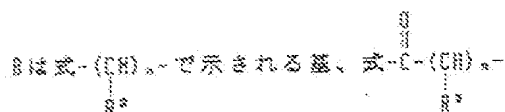


(d) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(d) 低級アルキル基、又は

(d) 式 $\text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)

で示される基を意味する。

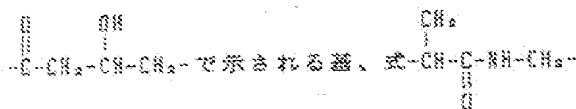


で示される基、式 $-\text{N}(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 R^2 は水素

式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないが、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、 n は1~3の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (式中、 n は0又は1~5の整数を意味する) で示される基、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、 n は0又は1~5の整数を意味する) で示され

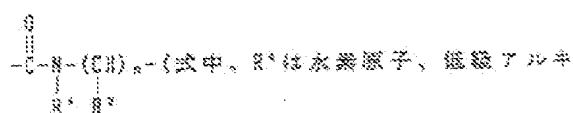
る基、式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式



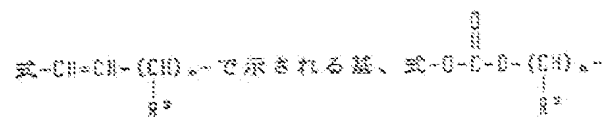
で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

R^1 は窒素原子又は炭素原子を意味する。

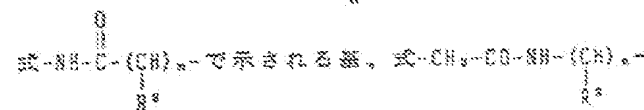
原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルホルモニル基。置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式



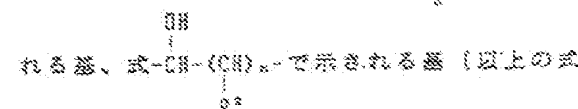
ル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



で示される基、式 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、



で示される基、式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示さ



中、 n は0又は1~10の整数を意味する。 R^2 は

R^2 は窒素原子、炭素原子又は式 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ で示される基を意味する。

R^3 は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

n は1~3の整数を意味する。

式中、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は単結合若しくは二重結合を意味する。]

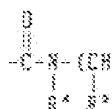
で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予防剤。

22 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項21記載の治療・予防剤。

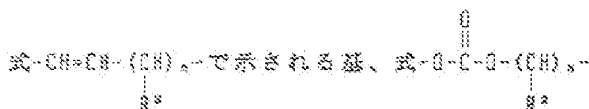
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

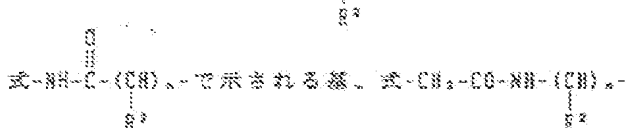
原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する)で示される基、式



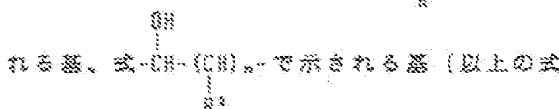
で示される基、式



で示される基、式



で示される基、式



1は窒素原子又は酸素原子を意味する。

2は窒素原子、酸素原子又は式 $\text{N} \rightarrow \text{O}$ で示される基を意味する。

Rは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ビリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

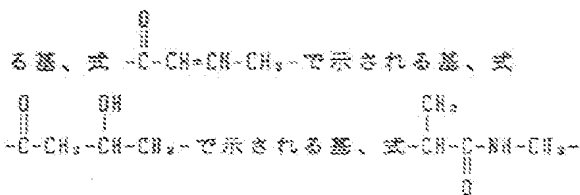
nは1~3の整数を意味する。

式中、 --- は単結合若しくは二重結合を意味する。

本発明化合物(1)における上記の定義において、J, K, R¹, R²にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~3の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基

中、nは0又は1~10の整数を意味する。R²は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、nは1~3の整数を意味する)で示される基、式 $-(\text{CH}-(\text{CH}_2)_n)-$ (式中、nは0又は1~5の整数を意味する)で示される基、式 $-(\text{CH}-\text{CH})_n-$ (式中、nは0又は1~5の整数を意味する)で示され



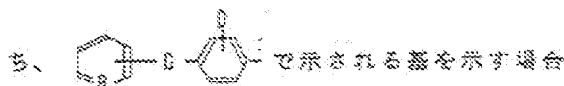
で示される基、式 $-(\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n)-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

(アミル基)、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げる事ができ、最も好ましいものはメチル基である。

Jにおける「置換もしくは無置換の次に示す基」①フェニル基、②ビリジル基、③ピラゾル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キ

ノキナリル基又は「フリル基」という定義において、置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの炭素数1～6の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基など上記の低級アルキル基に対応する低級アルコキシ基；ニトロ基；塩素、臭素、フッ素などのハロゲン；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、n-ペンチロキシカルボニル基など、上記の低級アルコキシ基に対応する低級アルコキシカルボニル基；アミノ基；モノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；カルバモイル基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、パレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基など、炭素数1～6の脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導されるアシルアミノ基；シクロヘキシルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオ

キシカルボニル基；メチルアミノカルボニル基、
ニチルアミノカルボニル基などの低級アルキル
アミノカルボニル基；メチルカルボニルオキシ
基、エチルカルボニルオキシ基、ノープロピル
カルボニルオキシ基など前記に定義した低級ア
ルキル基に対応する低級アルキルカルボニルオ
キシ基；トリフルオロメチル基などに代表され
るハロゲン化低級アルキル基；水酸基；ホルミ
ル基；エトキシメチル基、メトキシメチル基、
メトキシエチル基などの低級アルコキシ低級ア
ルキル基などを挙げることもできる。上記の圖
樣基の説明において、「低級アルキル基」、
「低級アルコキシ基」とは、前記の定義から派
生する語をすべて含むものとする。圖樣基は同
一又は異なる1—3個で圖樣なれていてもよい。
更にフェニル基の組合は、次の組合場合も圖
樣なれたフェニル基に含まれるものとする。即

[illegible]

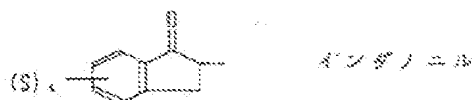
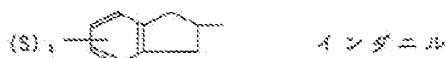
これらのうち、フエルト製に準じての圓筒製
としては、直筒アルキル酸、直筒アルロキソ酸、
テトラ酸、ハロゲン化直筒アルキル酸、直筒ア
ルロキソカルボン酸、カルボン酸、水酸酸、
直筒アルロキソ直筒アルキル酸、ハロゲン、ア
ルロキソ酸、スルホンアルロキソ酸などを挙げ
ることができる、圓筒製は同一又は複重なる2
つ以上を意味する。

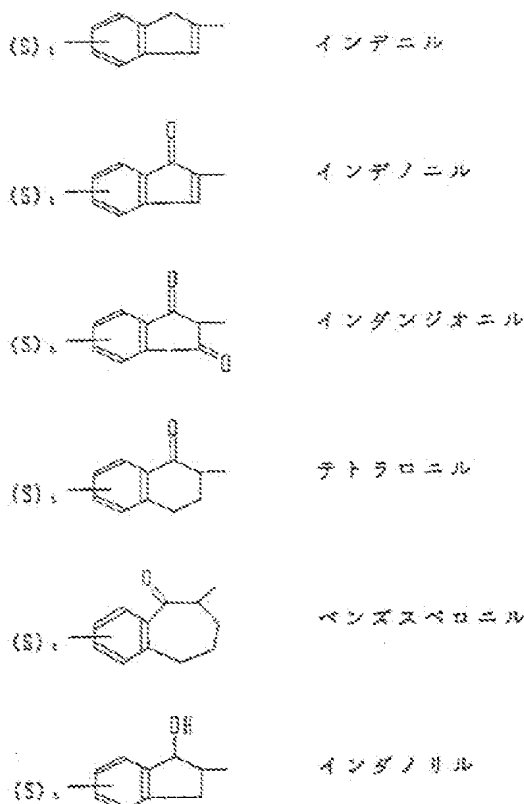
ポリジメチルシロキサン樹脂としては、低級アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子などを挙げることはできない。

いろいろの陳尸場から顔を出せば、顔はアハ
 コキツカニホリて顔、おたまキツト顔、マツル
 アミノ顔、カキツキツト顔、シツロアキツト
 キツカニホリて顔などなど、いろいろの顔が

また、 β としてのピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基が望ましく、ピラゾル基は2-ピラゾル基が望ましく、キノリル基は2-キノリル基又は3-キノリル基が望ましく、キノキサリル基は2-キノキサリル基又は3-キノキサリル基が望ましく、フリル基は2-フリル基が望ましい。

」の定義において、図グループに記載されている①～④について、その代表例を示せば以下のとおりである。





上記一連の式において、 x は0又は1~4の整数を意味し、 S は同一又は相異なる前記したJ(6)の定義における置換基のうち1つ又は水素原子を意味するが、好ましくは水素原子（無置換）、低級アルキル基又は低級アルコキシ基をあげることができる。更に、フェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

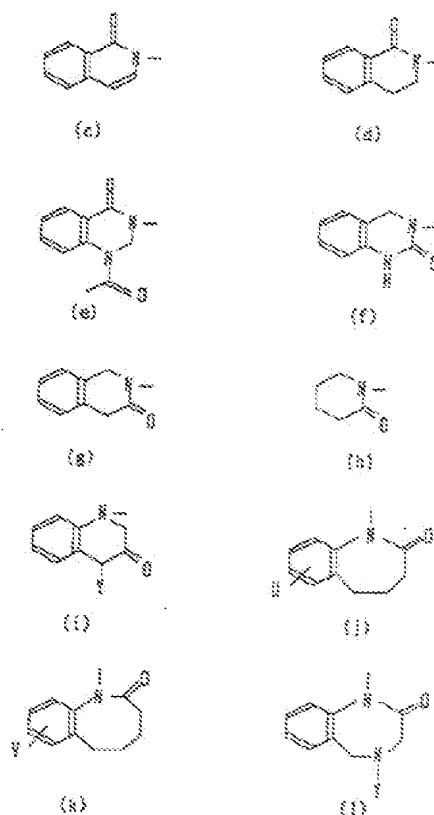
これらのうち最も好ましい場合は、無置換若しくはメトキシ基が1~2個置換されている場合である。

なお、上記のインダノリデニルはJ(6)の定義におけるフェニル基が置換されていてもよい二

価の基の例である。すなわちJ(6)の④のインダノニルから誘導される代表的な二価の基である。

Jの定義において、環状アミド化合物から誘導される一価の基とは、例えばキナゾロン、テトラヒドロイソキノリン-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾシン-オンなどを挙げることができるが、前述式中に環状アミドが存在すればよく、これらに限定されない。単環もしくは融合ヘテロ環から誘導される環状アミドがありうるが、融合ヘテロ環としては、フェニル環との融合ヘテロ環が好ましい。この場合、フェニル環は炭素数1~6の低級アルキル基、好ましくはメチル基、炭素数1~6の低級アルコキシ基、好ましくはメトキシ基あるいはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

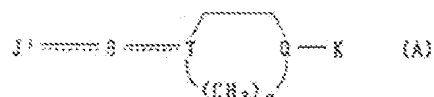
好ましい例を挙げれば次の通りである。



[illegible][illegible]

加林野に於て一し所入に就。にはマンダノシ
 國を治めし命、國を救ふ事あるの事なり。國
 國を治めし命、國を救ふ事あるの事なり。國
 國を治めし命、國を救ふ事あるの事なり。國

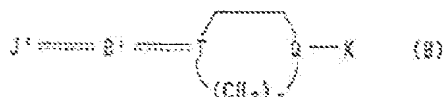
これらの定数を組合して特に好ましい化合物群をあげれば次のとおりである。




② 第二條に於て又第一條を和算の例に引きて

ついで、その範圍を各處のオムツが和紙のつた紙


(A) 式に於ける化合物の中で更に特ましい化合物類としては、次の一般式で表される化合物(3)を挙げるゝことができる。



(成中、いはつゝナル義改題を考へて、よ
り次の群から選択された一箇又は二箇の基：①
インダニル、②インダノニル、③インデニル、
④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥チト
ラロニル、⑦ペンズススロニル、⑧インダノリ

ル。②は  で示される酸を酸味する。

[illegible]

インドニル、② インドノニル、③ インデニル、
 ④ インデノニル、⑤ インドリジオニル、⑥ テト
 ラロニル、⑦ ベンズスベロニル、⑧ インドリ
 ル、⑨ 式  で示される基を意味す
 る。

[illegible]

上記の1の定数中、最も好ましい基としては、フェニル基が置換されていてもよいインダノール基、インダンジオール基、インダノリザール基をおけることができる。また、この場合、フェニル基は置換されていないか、同一又は相異なる水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基で置換されている場合が最も好ましい。低級アルコキシ基とは、炭数数1~4の例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、カーボプロポキシ基、ローブトキシ基などをいい、1~4置換をとりうるが、2置換の場合が好ましい。最も

ルキレン基が炭酸基を持たないか、又は一つ又は一つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)で示される基。式 $-(CH=CH)_n-$ (式中、 n は1~3の整数を意味する)で示される基。式 $-(CH-(CH_2))_n-$ (式中、 n は0又は1~9の整数を意味する)で示される基又は式 $-(CH-CR)_n-$ (式中、 n は0又は1~5の整数を意味する)で示される基を意味する。

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

(B) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(C) をあげることができる。



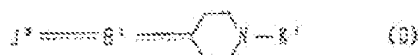
（註）此處之「社會」係指「社會生活」而言。

即ち、式  表示される環が、

で示される基、即ちピペリジンの環

合である。

(C) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(D) をあげることができる。



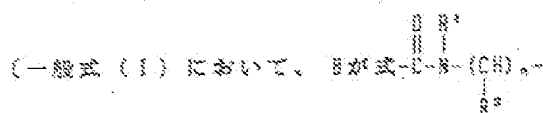
(式中、 J^2 はフェニル基が置換されてもよいインダニル、インダンジオニル、インダノリデニル基から選択された基を意味する。

R^1 は置換若しくは無置換のフェニル基、置換されてもよいアリールアルキル基、置換されてもよいシナミル基を意味する。

R^2 は前記と同様の意味を有する。)

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

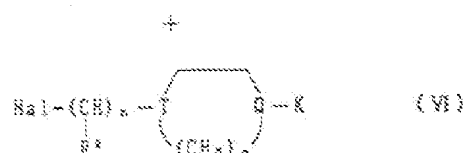
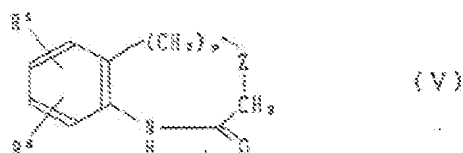
製造方法 A



ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド (DMF) などの有機溶媒中、氷冷、室温もしくは加熱により反応させ、容易に目的物質の一つである化合物 (IV) を得ることができる。

製造方法 B

J がキノロン、テトラヒドロイソキノリン-1-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-1-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾピン-1-オンから選択された環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合は次のような方法でも製造することができる。

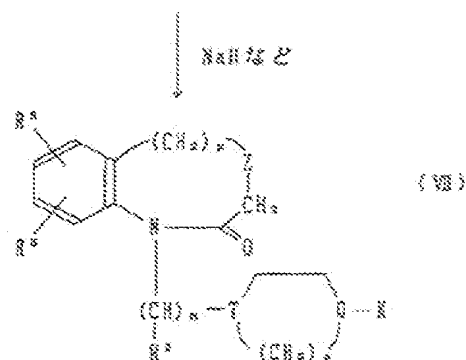


(式中、 n, R^3, R^4 は前記の意味を有する) で示される基を意味する場合)



(式中、 $J, R^3, R^4, n, T, Z, q, K$ は前記の意味を有し、 Hal はハロゲン原子を意味する。)

即ち、一般式 (II) で表される酸ハロゲン化物と、一般式 (III) で表される環状アミン誘導体を、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの脱炭酸剤の存在下に、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、



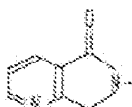
(式中、 R^3, R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、 n は 1~3 の整数であり、 Z は式 $\text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ で示される

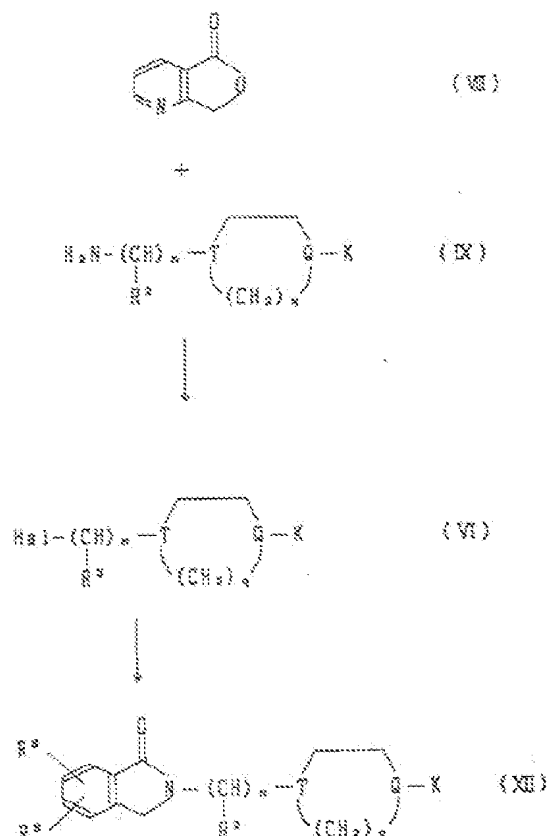
基、又は式 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$ (式中、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で示される基を意味する。 $\text{Hal}, R^3, n, T, Z, q, K$ は前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (V) で表される置換-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-1-オンを、例えばジメチルホルムアミド溶液中で、一般式 (VI) で表される化合物と、例

例えばナトリウムヒドライドの存在下に縮合して、目的物質の一つである (VII) を得ることができる。

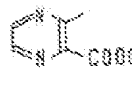
製造方法 C

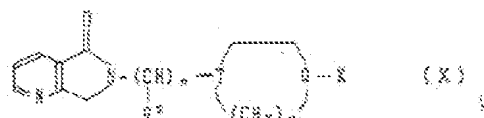
J が式  で示される基であり、かつ R が $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合は次の製造方法によっても製造できる。



即ち、一般式 (XI) で表される置換2,3-ジヒドロオキシピロロ(3,4-b)ベンゼンと、一般式 (VI) で表される化合物とを、例えば水素化ナトリウム存在下に、例えばジメチルホルムアミドなどの溶媒中、加熱下に反応せしめて、目的物質の一つである化合物 (XII) を得ることができる。

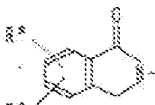
製造方法 D

一般式 (I) において、J が  で示される基であり、かつ R が $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合は次の製造方法によっても製造できる。



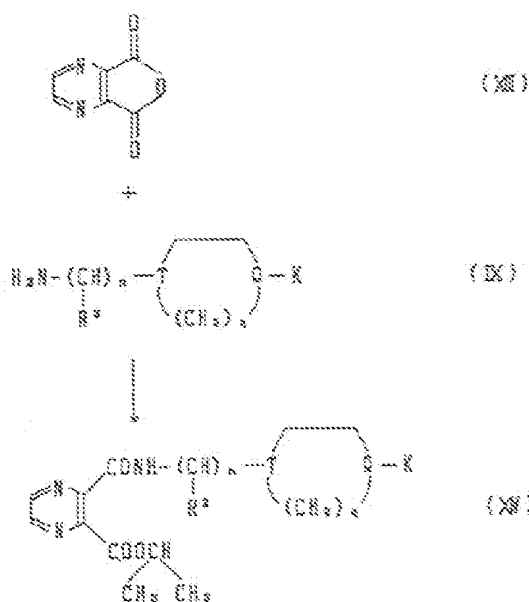
即ち、2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン (VII) と、一般式 (IX) で表される化合物とを、本法により反応せしめて、目的物質の一つである一般式 (X) で表される化合物を得ることができる。反応温度は 200℃ 前後が好ましい。

製造方法 E

一般式 (I) において、J が式  であり、R が式 $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合 (R¹, R² は前記の R¹, R² の定義と同様の意味を有する。n, R¹ は前記と同様の意味を有する。) は次の製造方法によっても製造できる。



であり、R が式 $-(CH_2)_n-$ で表される基である場合は次の製造方法でも製造することができる。



即ち、2,3-ビラジルカルボン酸無水物 (XII) を、例えばイソプロピルアルコール中に加え

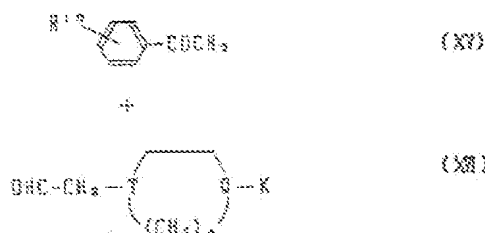
流する。アルコールを留去したのち、一般式 (IX) で表される化合物と、例えばテトラヒドロフランなどの溶液中反応させることにより、目的物質の一つである化合物 (XII) を得ることができる。

製造方法 F

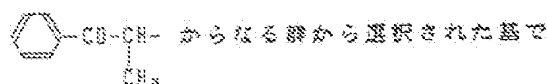
一般式 (I) において、J が置換されてもよいフェニル基であり、R が式 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ で示さ

れる基、又は式 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ で示される基で

ある場合は、次の方法によっても製造することができる。下記の式中、R¹⁰ は前記の J の定義における置換基を意味する。



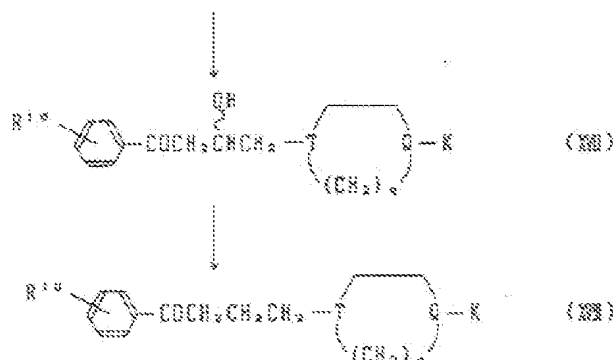
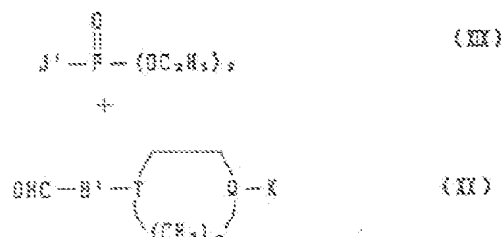
中で、フェニル基が置換されてもよい①インダニル、②インダノニル、③インダンジオニル、④テトラロニル、⑤ベンズスベロニル又は⑥式



あり、かつ R が $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式

$=(\text{CH}=\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、n は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}=(\text{CH}_2)_n-$ (式中、n は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示される基、又は式 $=(\text{CH}-\text{CH})_n=$ (式中、n は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示される基である場合は、例えば次の二つの方法によって製造できる。

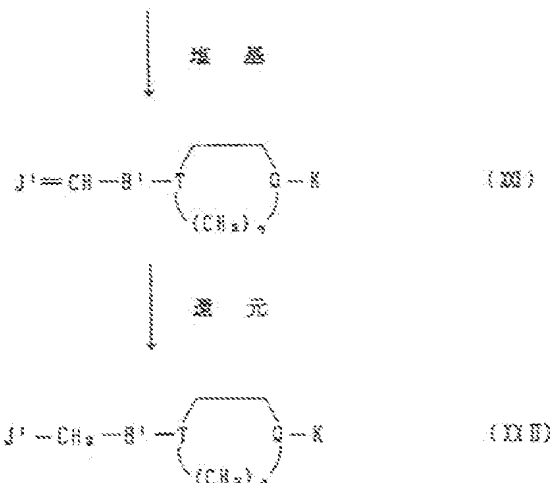
製造方法 I



即ち、例えばテトラヒドロフランなどの溶液中で、ジイソプロピルアミン、n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加え、約-30℃の温度にて、一般式 (XV) で表されるアセトフェノンと、一般式 (XII) で表される化合物と縮合し、化合物 (XVI) を得る。これを、例えばトリルエンスルホン酸の存在下、例えばトルエンなどの溶液中で脱水した後、常法により接触還元すると、目的物質の一つである化合物 (XVII) が得られる。

製造方法 G

本発明において、J が前記で定義されるものの



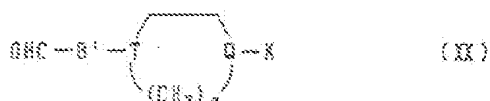
(式中、J' は J が上記の定義である場合を示し、B' は上記の B の定義において最左端の炭素原子に結合している基を除いた残基を意味する。)

即ち、一般式 (XVIII) で表されるホスホナートに一般式 (XIII) で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて (Wittig 反応)、目的物質の一つである一般式 (XIX) で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の一つである

製 造 方 法 2



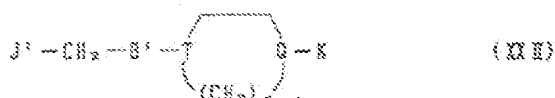
+



塩 基

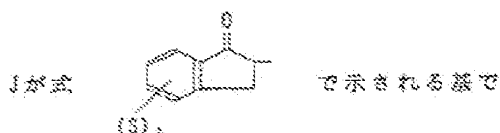


還 元

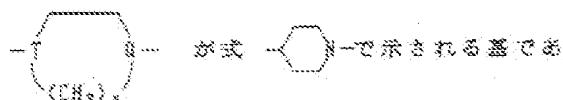


即ち、一般式 (XIII) で表される置換若しくは無置換のインダノンなどの化合物と一般式 (XI)

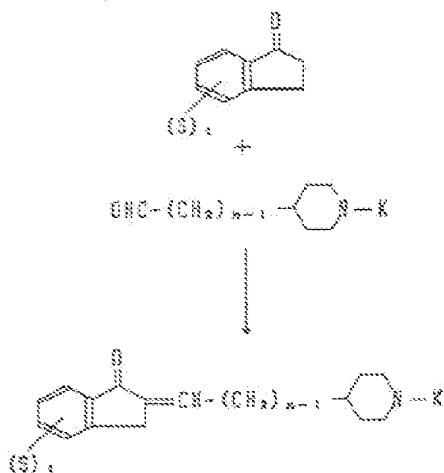
物を得ることができる。



あり、B が式 $-(CH_2)_n-$ で示される基であり、式



る場合を具体的に示せば以下のとおりである。



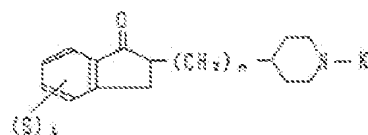
で表されるアルデヒド体と、常法によりアルドール縮合を行い、目的物質の一つである一般式 (XII) で表される化合物を得る。

本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でジイソプロピルアミンとγ-ブチルヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、好ましくは約 -80 の温度でこれに上記の一般式 (XI) で表される化合物を加える。次いで一般式 (XIII) で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である一般式 (XII) で表される化合物を得る。

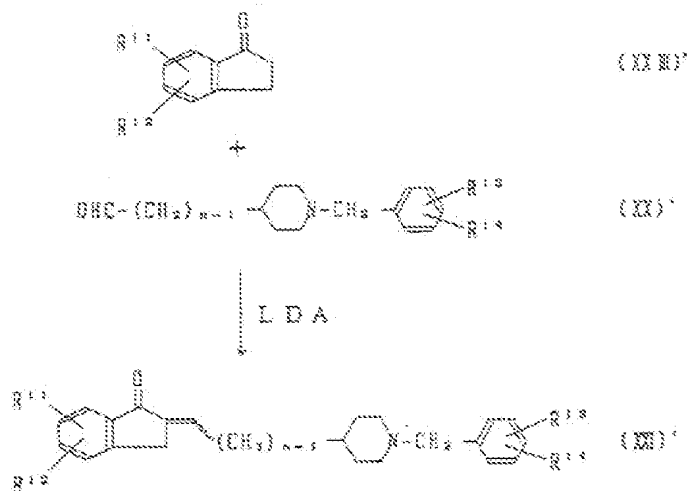
本反応の別方法として、両者 (XIII) と (XI) をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約 0℃ で、例えばナトリウム/テラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

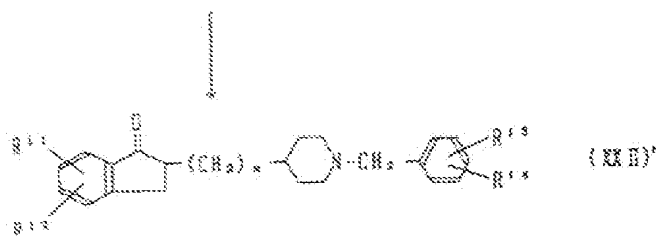
上記の製造方法によって得られたエノン体 (XII) を前記に示したと同様の方法により還元することにより、一般式 (XIV) で表される化合

還 元

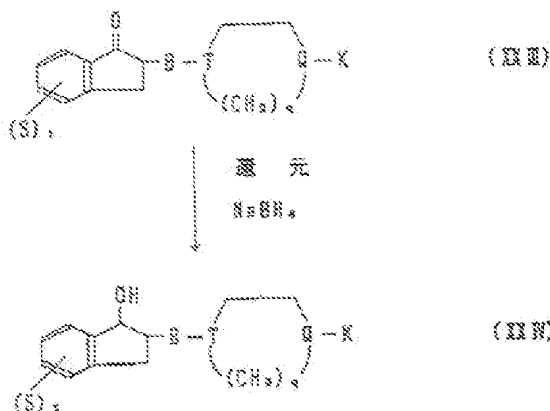


製造方法 1 に記載したと同様に、一具体例を示せば次の通りである。



製造方法 H

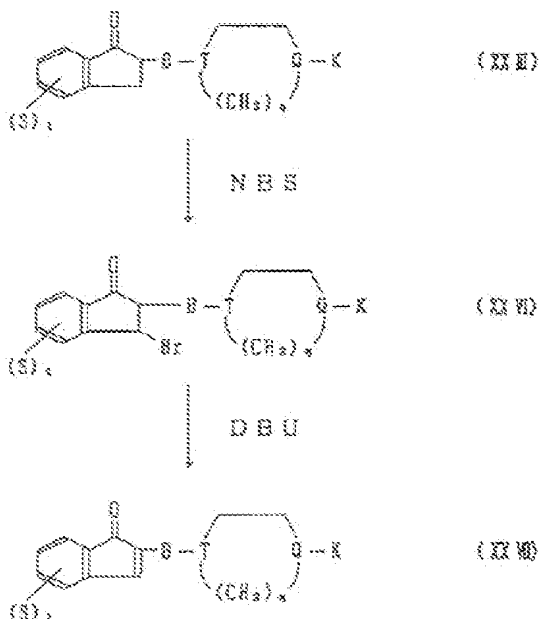
Jがフェニル基の部分置換されていてもよいインデンリル基である場合は、以下の方法によって製造することができる。



存在下脱水させて、目的物質の一つである化合物 (XXV) を得ることができる。

製造方法 J

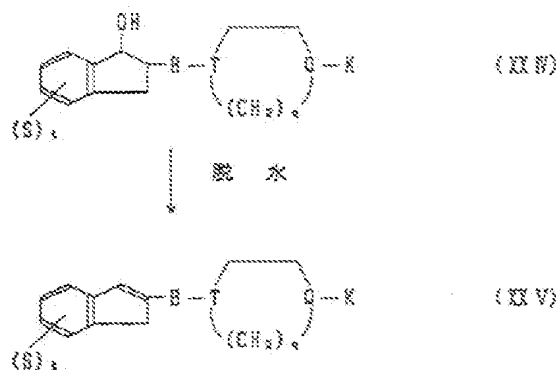
Jがフェニル基の部分置換されていてもよいインデンリル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。



即ち、化合物 (XXII) を用いて室温にて、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより、目的物質の一つである化合物 (XXIV) を得ることができる。この場合の溶媒は、例えばメタノールなどが好ましい。

製造方法 I

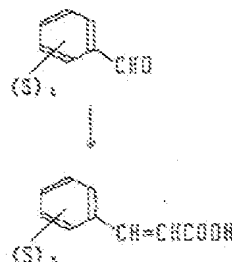
Jがフェニル基の部分置換されていてもよいインデンリル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。

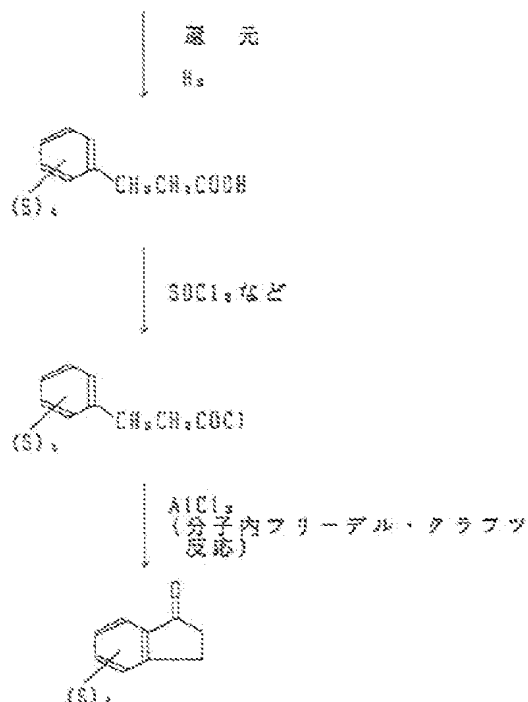


即ち、化合物 (XXIV) を常法により塩酸などの

即ち、一般式 (XXIII) で表されるインデノン化合物を、例えば四塩化炭素などの溶媒中、N-ブロムコハク酸イミド (NBS) と過酸化ベンゾイルとともに加熱還流してブロム化し、次にこのブロム体 (XXVI) を、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] セブテン (DBU) とともに加熱還流することにより脱水縮合を行い、インデノン化合物 (XXVII) を得る。なお、上記のブロム体は、他のハロゲンでも反応は可能である。

なお、製造方法 G~J において、出発物質として用いるインデノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。





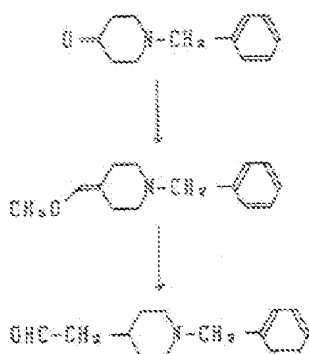
一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。



エーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体又はアルデヒド体を加えてメトキシベンジル体とした後、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

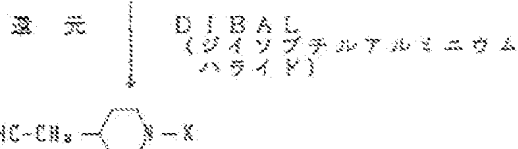
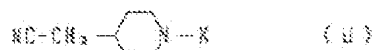
特定の場合の具体例を以下に示す。

具体例 1



一方、ホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる場合は、原料となるケトン体又はアルデヒド体のエーテル、テトラヒドロフラン又はベンゼン溶液中にウィテック試薬を加え、室温から加熱還流することによって合成するこ

又は



即ち上記の如く、式 (I) 又は式 (II) で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とし、これを下記に示すウィテック反応などを繰り返したり、組み合わせたりすることにより増炭反応を行い、目的とする出発物質を得ることができる。

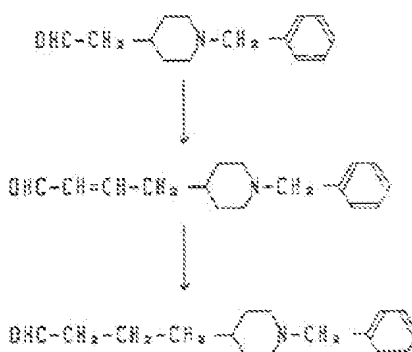
ウィテック試薬としては、例えば1炭素増長のときはメトキシメチレントリフェニルホスホランを用い、2炭素増長のときはホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとコープテルリチウムとから、例えば

とができる。

このようにして合成した不飽和アルデヒド体は、必要により接触還元して飽和アルデヒド体とすることができる。この際の触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などが好ましい。

具体例 2



以上のようにして得られる一般式 (I) の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

表 1

| 化 合 物 | ACH阻害活性
IC ₅₀ (μM) | 化 合 物 | ACH阻害活性
IC ₅₀ (μM) |
|-------|----------------------------------|-------|----------------------------------|
| 1 | 0.23 | 32 | 0.8 |
| 4 | 0.0055 | 35 | 0.00082 |
| 5 | 0.10 | 36 | 0.0015 |
| 6 | 0.917 | 39 | 0.15 |
| 8 | 0.015 | 41 | 0.025 |
| 9 | 0.051 | 43 | 0.039 |
| 10 | 0.009 | 55 | 0.35 |
| 11 | 0.068 | 58 | 0.019 |
| 12 | 0.040 | 62 | 0.30 |
| 13 | 0.025 | 64 | 1.9 |
| 14 | 0.039 | 66 | 0.817 |
| 15 | 0.004 | 72 | 0.0075 |
| 17 | 0.052 | 75 | 0.0018 |
| 18 | 0.68 | 77 | 0.10 |
| 19 | 0.004 | 80 | 0.29 |
| 20 | 0.54 | 82 | 0.030 |
| 21 | 50 | 99 | 0.016 |
| 23 | 0.079 | 100 | 0.035 |
| 24 | 1.1 | 105 | 0.085 |
| 26 | 24 | 111 | 0.11 |
| 27 | 0.41 | 130 | 0.18 |
| 30 | 0.061 | 134 | 2.8 |
| 31 | 0.094 | 138 | 0.004 |

一般式(1)で示される化合物及びその酸付加速の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例 1

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNBを添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

被検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表した。

結果を表1に示す。

- 1) Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. and Featherstone, R. W. (1961) *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88 ~ 95

表 1 (続 き)

| 化 合 物 | ACH阻害活性
IC ₅₀ (μM) | 化 合 物 | ACH阻害活性
IC ₅₀ (μM) |
|-------|----------------------------------|-------|----------------------------------|
| 188 | 0.021 | 215 | 0.0042 |
| 189 | 0.012 | 216 | 0.017 |
| 190 | 0.02 | 217 | 0.14 |
| 191 | 0.025 | 221 | 0.033 |
| 192 | 0.013 | 222 | 0.011 |
| 193 | 0.7 | 223 | 0.0054 |
| 194 | 0.068 | 224 | 0.003 |
| 195 | 0.0071 | 225 | 0.48 |
| 196 | 0.0013 | 226 | 0.0048 |
| 197 | 0.33 | 227 | 0.01 |
| 198 | 0.0054 | 228 | 0.002 |
| 199 | 0.023 | 229 | 0.04 |
| 200 | 0.009 | 230 | 0.16 |
| 204 | 0.035 | 231 | 0.004 |
| 205 | 0.014 | 232 | 0.1 |
| 206 | 0.41 | 233 | 0.040 |
| 207 | 0.040 | 234 | 0.0013 |
| 208 | 0.052 | 235 | 0.22 |
| 209 | 0.43 | 238 | 0.072 |
| 210 | 0.06 | 239 | 0.18 |
| 212 | 0.5 | 240 | 0.0089 |
| 213 | 0.05 | 241 | 0.22 |
| 214 | 0.0034 | 243 | 0.52 |

実験例 2

Ex vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その1時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生理食塩水投与群を対照とした。

結果を表2に示す。

表 2

| 化合物No | 用 量
(mg/kg) | ACH阻害作用
(%) |
|--------|----------------|----------------|
| Saline | | 0 |
| 4 | 1 | 5 * |
| | 3 | 17 ** |
| | 10 | 30 ** |
| | 30 | 47 ** |
| 15 | 10 | 5 |
| | 30 | 14 ** |
| | 100 | 18 ** |

実験例3

スコポリアミンの受動回避学習障害に対する作用*

Wistar系雄性ラットを用い、装置としてはstep through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に検体を経口投与し、30分前にスコポリアミン0.5mg/kg(ip)を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンピアを開き電気ショックを床のグリッドから与えた。9時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポリアミン投与群の反応時間の差を100%とし検体により何%拮抗したか(Reverse%)で表した。

*1 Z. Sokolansky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol. 6, 217~222 (1967)

結果を表5に示す。

表 5

| 化合物No | 用 量
(mg/kg) | Reverse% |
|-------|----------------|----------|
| 4 | 0.125 | 55 |
| | 0.25 | 38 |
| 13 | 0.25 | 29 |
| | 0.5 | 27 |
| 15 | 1.0 | 51 |
| | 2.0 | 30 |
| 19 | 0.5 | 37 |
| | 1.0 | 29 |
| 79 | 0.5 | 22 |
| | 1.0 | 31 |

上記の薬理実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物(1)のうち、Jがフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物が最も好ましい。即

ち、特に、Jがフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、副作用・副作用市が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effectを受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、種々の痴呆症、脳血管障害後遺症に有効な新規な化合物、及びその化合物製造方法、及びその化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物の代表的化合物(前記表3の化合物No. 4, 13, 15, 19, 79)について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、いずれも約100mg/kg以上で顕著な毒性を示さなかった。

本発明化合物は、各種老人性痴呆症、特にア

ルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害、脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚・妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン舞踏病、ピク病、発達性異常症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは経経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、薬剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に脳

定されないが、通常成人1日あたり約0.1~300 mg、好ましくは約1~100mg であり、これを通常1日1~4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要なよりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコ

うまでもない。

チン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マダロゴール、ヒマシ油脂肪酸ニチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

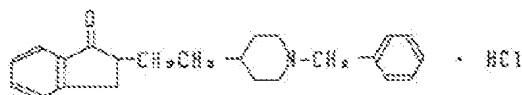
〔実施例〕

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

なお、下記の実施例において、NMR の値はすべてフリー状態で測定値を示す。

実施例 1

1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インダノン)-2-イル〕〕エチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インダノン)-2-イルイリダニル〕〕エチルピペリジン 0.37 g をメタノール10ml に溶解し、5% ロジウム-炭素 0.1 g を加えた。室温常圧にて24時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残液をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=200 : 1）にて精製し、濃出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10% 塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをメタノール-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.33 g（収率80%）を得た。

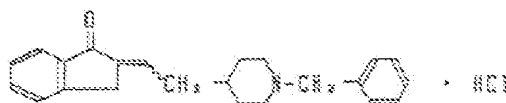
・融点（℃）：224 ~ 225

・元素分析値： $C_{22}H_{27}NO \cdot HCl$ として

| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| 理論値 (%) | 74.68 | 7.83 | 3.79 |
| 実測値 (%) | 74.66 | 7.65 | 3.77 |

実施例 2

1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インダノン)-2-イルイリダニル〕〕エチルピペリジン・塩酸塩



60% 水素化ナトリウム0.32 g をヘキサンので洗浄後、THF 10ml を加えた。この中へ0℃にてジエチル1-インダノン-2-イルオスホナート2.12 g のTHF 30ml 溶液を滴下した。室温にて30分攪拌した後、再び0℃にて冷却し、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド2.43 g のDMF 10ml 溶液を加えた。室温で2時間、50℃で2時間さらに2時間加熱還流した後、0℃にてメタノールと20% 酢酸を加えた。10分後飽和水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラム（塩

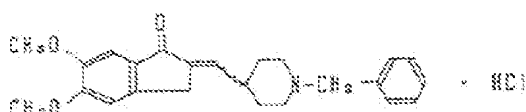
化メチレン：メタノール=500 : 1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して標題化合物0.78g (収率27%)を得た。なお、ジエチル1-インダノン-2-イルホスホネートを1.37g回収した。

・分子式： $C_{19}H_{19}NO \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.10~2.13 (7H, m)、2.26 (2H, t)、2.83 (2H, dd)、3.43 (2H, s)、6.72~7.07 (2H, m)、7.30 (5H, s)、7.10~8.00 (5H, m)

実施例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ビペリジンカルボアルデヒドの合成

し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物2.77g (収率54%)を油状物質とした得た。

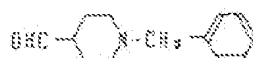
・分子式： $C_{19}H_{19}NO$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.40~2.40 (7H, m)、2.73 (2H, dt)、3.45 (2H, s)、7.20 (5H, s)、9.51 (1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液3.12mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド2.31mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ビペリジンカルボアルデヒド2.70gの無水THF 30ml溶液を加えた。室温まで



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26.0gを無水エーテル 200mlに移液させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃にて冷却し、1-ベンジル-4-ビペリドン 14.35gの無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、1%塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質5.50g (収率33%)を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、1%塩酸40mlを加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥

徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (塩化メチレン：メタノール=500 : 1~100 : 1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物3.40g (収率52%)を得た。

・融点(℃) : 237 ~ 238 (分解)

・元素分析値： $C_{19}H_{19}NO \cdot HCl$ として

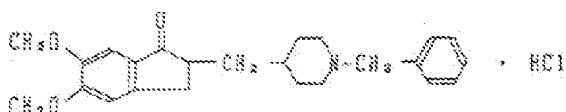
| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| 理論値 (%) | 69.64 | 6.82 | 3.38 |
| 実測値 (%) | 69.51 | 6.78 | 3.30 |

実施例 4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-

1-ベンジル-4-((5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン

・塩酸塩



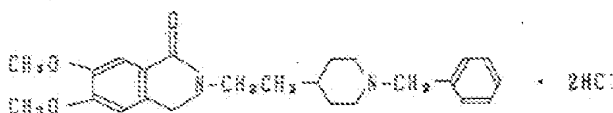
1-ベンジル-4-((5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン0.40gをTHF 16mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この濃液をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=50：1）にて精製し、抽出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをエタノール-IPBから再結晶化し、次の物性を有する標品化合物0.36g（収率82%）を得た。

・融点（℃）：211～212（分解）

・元素分析値：C₂₃H₂₈N₂O₂・HClとして

実施例 6

2-((4'-((1'-ベンジルピペリジン)エチル)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシキノキシピロロ(3,4-b)ベンゼン・塩酸塩



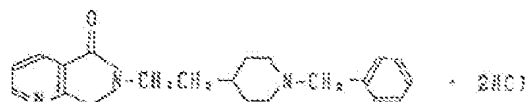
2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシキノキシピロロ(3,4-b)ベンゼン0.5gを触媒量のヨウ化カリウムとともにDMFに溶解する。これを冷却下、攪拌しながら水酸化ナトリウム(60%)を0.21g加える。その後、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシキノキシピロロ(3,4-b)ベンゼン1gを加え、80℃で4時間攪拌する。終了後、H₂Oを加え、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去してシリカゲル精製すると目的物の油状物を得る。これを常法により塩酸塩にすることによりクリーム色の結晶を約0.2g得た。

・分子式：C₂₇H₃₀N₂O₂・2HCl

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 69.30 | 7.27 | 3.37 |
| 実測値(%) | 69.33 | 7.15 | 3.22 |

実施例 5

2-((4'-((1'-ベンジルピペリジン)エチル)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシキノキシピロロ(3,4-b)ベンゼン・二塩酸塩



2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン12.8g、4-((2-アミノエチル)ベンジルピペリジン)40gをシールドチューブ中で200℃、7時間攪拌する。その後、シリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩にすることにより目的物の二塩酸塩6.37gを得た。

・融点（℃）：143.5～145

・元素分析値：C₂₇H₃₀N₄O₂・2HClとして

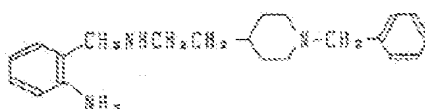
| | C | H | N |
|--------|-------|------|-------|
| 理論値(%) | 61.77 | 6.66 | 10.29 |
| 実測値(%) | 61.49 | 6.68 | 9.99 |

・¹H-NMR(CDCl₃) δ：

1.12～3.4(9H, m), 2.72～3.00(2H, m),
3.48(2H, s), 3.62(2H, t), 3.95(5H, m),
4.26(2H, s), 6.90(1H, s), 7.28(5H, s)

実施例 7

4-((N-((2-アミノベンジル)エチル)-1-ベンジルピペリジン



窒素気流下2-ニトロベンズアルデヒド30g、1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン21.4g、メタノール100mlを室温で3時間攪拌する。反応液を水冷し、水酸化ナトリウム15gのNaOH 30ml溶液を添加する。さらに室温にて1時間反応させた後、水にあげ、メチルクロライドで抽出し、10%塩酸150mlで3回抽出し、メチレンクロライドで洗浄する。この水層を炭酸ナトリウムでpH10にし、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶

媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-（N-（o-エトロベンジル）エチル）ピペリジン23.4gを得る。

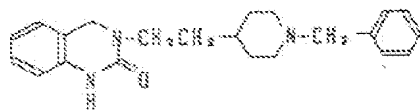
これをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム炭素（含水）3gを用い4kg/cm²圧力で水素添加を行い、標題化合物25.6gを得る。

・分子式：C₂₂H₂₇N₃

・¹H-NMR(CDCI₃) δ：1.0～2.1(9H, m)、2.64(2H, t)、2.90(2H, m)、3.47(2H, s)、5.65(2H, m)、7.02(2H, m)、7.33(5H, s)

実施例 8

3-〔2-（1-ベンジル-4-ピペリジン）エチル-2-（1H, 3H）-キナゾリンオン



4-（N-（o-アミノベンジル）エチル）-1-ベンジルピペリジン25.6g、1,1'-カルボニルジイミダゾール15g、メタノール100mlを12時間加熱還流を行う。反応後、水をあげ、

ナトリウムハイドライド0.35gをジメチルホルムアミド（DMF）0.5mlに懸濁させ、氷冷下攪拌、これに1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン0.52gをDMF 3mlに溶かして滴下し、室温で30分間攪拌する。ここへN-ベンジル-4-（2-クロロエチル）ピペリジン塩酸塩0.81gをDMF 3mlに溶かして滴下し、60～70℃で7時間攪拌する。氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、常法で塩酸塩とする。淡黄色非晶質0.17gを得る（収率13.5%）。

・分子式：C₂₂H₂₇N₃O・2HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ：1.25～2.02(9H, m)、2.52(3H, s)、2.79～2.95(2H, bd)、3.10(2H, s)、3.48(2H, s)、3.54(2H, s)、3.91(2H, bd)、7.14～7.45(9H, m)

実施例 10

1-〔4'-（1'-ベンジルピペリジン）エチル

メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

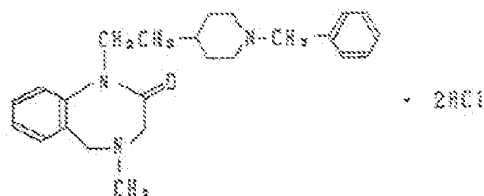
この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製（5%MeOH-CH₂Cl₂）し、酢酸エチルより、2回再結晶を行い標題化合物3.0gを得る。

・分子式：C₂₂H₂₇N₃O

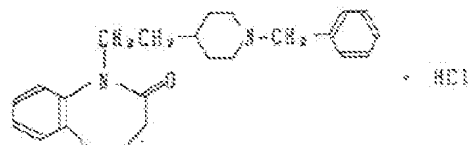
・¹H-NMR(CDCI₃) δ：1.0～2.1(9H, m)、2.7～3.0(2H, m)、3.2～3.6(4H, m)、4.4(2H, s)、5.5～7.4(8H, m)、7.15(1H, s)

実施例 9

1-〔4'-（1'-ベンジルピペリジン）エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・塩酸塩



-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾジアゼピン-2-オン・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.27gをジメチルホルムアミド（DMF）0.5mlに懸濁させ、氷冷下攪拌する。これに1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾジアゼピン-2-オン0.60gをDMF 4mlに溶かして滴下する。60℃で15分間加熱後、氷冷し、N-ベンジル-4-（2-クロロエチル）ピペリジン塩酸塩1.02gを加え、その後、60℃で3時間30分攪拌する。放冷後、氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去する。シリカゲルクロマト精製後、常法で塩酸塩とし、標題化合物1.40gを得る（収率94.8%）。

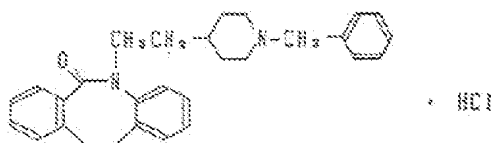
・分子式：C₂₂H₂₇N₃O・HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ：1.20～1.92(11H, m)、2.20

~2.24(4H, br)、2.60~2.88(4H, m)、3.44
(2H, s)、7.12~7.24(9H, m)

実施例 1.1

N-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-
5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ[h,f]ア
ゾミン-8-オン・塩酸塩



5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ[h,f]アゾ
ミン-8-オン2.24gと60%水酸化ナトリウム
をジメチルホルムアミド20mlに入れ、60℃で
1時間加熱撹拌後、1-ベンジル-4-クロロ
エチルピペリジン0.7gを加え、さらに3.5時
間反応する。

反応液を水20mlにあげ、酢酸エチルで抽出し、
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
し、減圧留去する。

1-ベンゾ[h,f]アゾミン-8-オン(1.4)-ジアセピン-11-
オン0.58gをDMF 5mlに溶かして滴下する。40
~60℃で20分間撹拌し、次いで水冷して、4-
(アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン
0.71gを加え、45~55℃で6時間撹拌する。水
水にあげて塩化メチレンで抽出する。飽和食塩
水で有機層を洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ
せた後、減圧下溶媒を留去する。残液をシリカ
ゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩として
標題化合物0.78gを淡黄色非晶質として得る
(収率65.4%)

・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.20~1.91(11H, m)、

2.60~3.00(2H, br)、3.22(3H, s)、3.41

(2H, s)、5.87~7.08(3H, m)、7.08(9H, m)、

7.64(1H, dd)

実施例 1.2

2-[(4-(1'-ベンジルピペリジン)プロ
ピオイル)アミノ]-2-ピラジンカルボン酸
イソプロピルエステル・塩酸塩

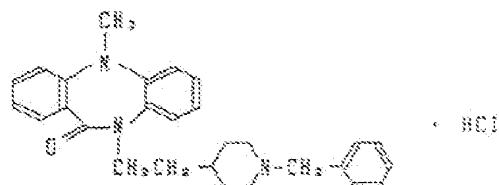
残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により(5%MeOH in CH_2Cl_2)精製分離し、標
題化合物0.6gを得る。

・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

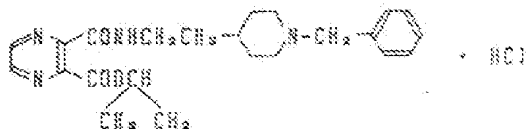
・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.1~2.2(9H, m)、2.7
~4.1(4H, m)、4.15~4.3(2H, m)、4.46
(2H, s)、5.8~7.4(13H, m)

実施例 1.2

10-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-
10,11-ジハイドロ-5-メチル-9H-ジベ
ンゾ[h,g][1,4]ジアセピン-11-オン・塩
酸塩



ナトリウムハイドライド0.25gをジメチルホ
ルムアミド(DMF)に懸濁させて水冷下撹拌する。
ここへ、10,11-ジハイドロ-5-メチル-9H



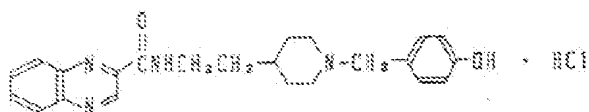
2,3-ピラジンカルボン酸無水物18gをイン
プロピルアルコール 200mlに加え1時間還流す
る。その後アルコールを留去し、得られる固体
をTHFに溶解して4-(2-アミノエチル)ベ
ンジルピペリジン30.6g、1-ハイドロキシンベ
ンソトリアゾル21gを加える。これを冷却下、
撹拌し、DCC 29.7gを加え、室温で1晩反応さ
せる。濾過後、THFを留去し、塩化メチレンを
加える。これを飽和炭酸カリウム水溶液、食塩
水で洗浄し、乾燥後、溶媒留去する。さらにシ
リカゲルカラムで精製し、得られた結晶をエー
テル-ヘキサンで再結晶すると目的物の白い結
晶8.81gを得た。これを常法により塩酸塩とし
た。

・元素分析値: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ として

| | C | H | N |
|---------|-------|------|-------|
| 理論値 (%) | 62.58 | 7.07 | 12.29 |
| 実験値 (%) | 62.54 | 7.00 | 12.29 |

実施例 1.4

N-〔4'-(1'-p-ヒドロキシベンジル)ピペリジン)エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド・塩酸塩



2-キノキサリンカルボン酸クロライド 2 g を 1-(p-メトキシベンジル)-4-ピペリジンエチルアミン 2.52 g をトリエチルアミン 2 g 存在下、室温で THF 中で反応させた。これを常法により後処理してカラム精製することにより N-〔4'-(1'-p-メトキシベンジル)ピペリジン)エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド 2.5 g を得た。

これを 1 g 塩化メチレンに溶解し BBr_3 により脱メチル化反応を行い、カラム精製することにより生成物 0.3 g を得た。これを塩酸塩とすることによりクリーム色の結晶を 0.2 g 得た。

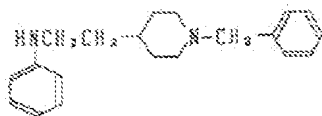
・分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

・分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16~2.20 (9H, m), 2.76~3.04 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.48~3.68 (2H, t), 7.13~7.40 (3H, m), 7.70~8.26 (4H, m), 9.54 (1H, s)

実施例 1.5

1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン



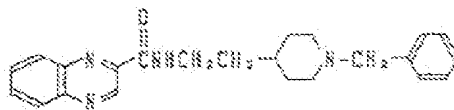
4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸 47 g と塩化チオニル 8 ml とベンゼン 20 ml 中 2 時間加熱還流後、減圧留去する。

これを THF 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下アニリン 1.86 g、トリエチルアミン 10 g、THF 30 ml 内に添加する。室温で約 11 時間反応した後、水にあげメチレンクロライドで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残液をシリカゲルカラムクロマ

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~1.92 (9H, m), 2.84~3.18 (2H, m), 3.24~3.64 (2H, m), 2.52 (2H, s), 6.60 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.17 (2H, s), 7.64~8.14 (4H, m), 9.53 (1H, s)

実施例 1.6

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド



1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン 4.5 g、ピリジン 50 ml、4-ジメチルアミノピリジンを室温、攪拌下、2-キノキサロイルクロライド 40 g 加える。2 時間反応後、水にあげメチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

この残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (5% NaOH in CH_2Cl_2) し、酢酸エチルより再結晶し、無色化合物 3.0 g を得る。

トグラフィーで精製 (5% NaOH in CH_2Cl_2) し 4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸アニリド 0.9 g を得る。

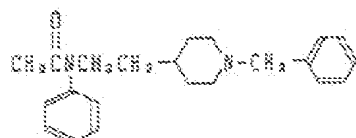
この 4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸アニリド 0.9 g を THF 10 ml に溶解し、氷冷攪拌下、THF 30 ml 中リチウムアルミニウムハイドライド 0.38 g を滴下し、さらに 1 時間加熱還流する。反応後、水を加え、沈澱除去後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン 0.7 g を得る。

・分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0~2.2 (9H, m), 2.86 (2H, m), 3.10 (2H, t), 3.44 (2H, s), 3.7 (1H, ss), 6.4~6.8 (3H, m), 7.0~7.4 (7H, m)

実施例 1.7

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル〕アセトアニリド



1-ベンジル-4-(N-フェニルアミノエチル)ピペリジン0.7 g、トリエチルアミン2.0 g、THF 20mlを氷冷下攪拌下、アセチルクロライド0.4 gを加える。

室温で3時間反応後、水20mlを加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(5%MeOH in CH₂Cl₂)し、標題化合物を得る。

・分子式: C₂₂H₂₈N₂O

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.0 ~ 2.1(12H, m), 2.6 ~ 3.0(2H, m), 3.38(2H, s), 3.67(2H, t), 6.8 ~ 7.5(10H, m)

実施例 1.8

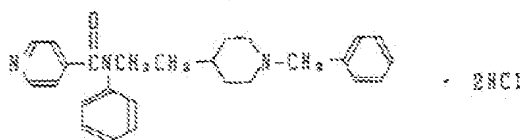
N-(3',5'-ジメトキシフェニル)-N-[4'-

5.1 ~ 6.4(4H, m), 6.9 ~ 7.2(10H, m)

実施例 1.9

N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)

-N-フェニルニコチン酸アミド・二塩酸塩

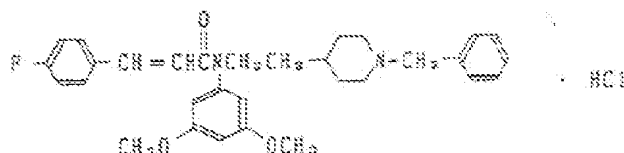


N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)アニリン0.70 g、4-(3,5'-ジメチルアミノ)ピリジン触媒量をピリジン30mlに溶かし、氷冷下攪拌する。ここに、イソニコチン酸クロライド塩酸塩0.85 gを加え、3時間30分攪拌する。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製する。常法により二塩酸塩とし、淡黄色非晶質として0.75 gを得る(収率73.0%)

・分子式: C₂₂H₂₈N₂O · 2HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.13 ~ 2.01(9H, m), 2.51(2H, dd), 3.44(2H, s), 3.88(2H, bt), 6.84 ~ 7.56(12H, m), 8.31(2H, d)

(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-4-フ
ロロけい皮酸アミド・塩酸塩



1-ベンジル-4-(N-(3',5'-ジメトキシフェニル)アミノエチル)ピペリジン 1.0 g、トリエチルアミン2.0 g、THF 20mlを氷冷攪拌下、p-フクロけい皮酸クロライド0.51 gを加える。室温で2時間反応後水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH in CH₂Cl₂)する。常法により塩酸塩として標題化合物0.9 gを得る。

・分子式: C₂₂H₂₈N₂O · F · HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.1 ~ 2.1(9H, m), 2.7 ~ 3.0(2H, dd), 3.51(2H, s), 3.83(2H, m),

実施例 2.0

4-(1'-ベンジルピペリジン)プロパンア
ニリド・塩酸塩



アニリン 0.5 g、トリエチルアミン 1 gをTHF中に溶解する。この中に攪拌下、4-(1'-ベンジルピペリジン)プロピオン酸クロライドを1 g滴下し、室温で5時間反応させる。その後、溶媒を留去し、塩化メチレンを加え、水洗、MgSO₄で乾燥する。これを再び溶媒を留去してシリカゲルカラム精製することにより目的物の油状物を得た。さらにこのものを常法に従い、塩酸塩にすることにより白い結晶0.14 gを得た。

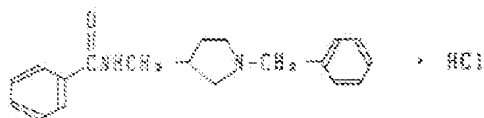
・融点(℃): 197.5 ~ 198

・元素分析値: C₂₂H₂₈N₂O · HClとして

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 70.23 | 7.58 | 7.81 |
| 実測値(%) | 70.30 | 7.53 | 7.83 |

実施例 2.1

8-〔3'-(1'-ベンジルピロリジン)メチル〕
ペンツアミド・塩酸塩



ベンジルクロライド0.74 g、3-(2'-アミノエチル)-1-ベンジルピロリジン1 gをトリエチルアミン1.5 g存在下 THF中、室温で攪拌し反応させた。これを常法により後処理しカラム精製することにより、目的物を0.32 g得た。これを一般的方法により塩酸塩にした。

・分子式： $C_{20}H_{22}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ :

1.48~3.08 (7H, m)、3.44 (2H, d)、3.62 (2H, d)、7.04~7.88 (10H, m)

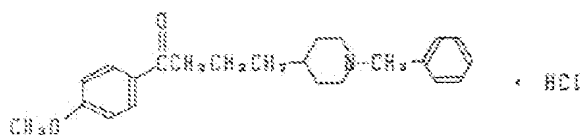
実施例 2.2

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-
ヒドロキシ-p-メトキシブチロフェノン

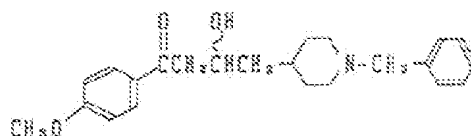
4.1 (1H)、6.93 (2H, d)、7.17 (5H, s)、
7.82 (2H, d)

実施例 2.3

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-p-
メトキシブチロフェノン・塩酸塩



ディーン・スターク装置を用い、4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-ヒドロキシ-p-メトキシブチロフェノン0.54 g、p-トルエンスルホン酸0.1 g、トルエン30 mlで加熱還流を3時間行う。反応後、炭酸カリウム水溶液にあげ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(3% MeOH- CH_2Cl_2)し、1-ベンジル-4-〔4-(p-メトキシフェニル)-4'-オキソブチル〕ピペリジン0.45 gを得る。これをMeOH 20 mlに溶解



窒素気流下、THF 7 ml中にジイソプロピルアミン2 mlを加え、0℃にて、1.68 g-p-ブチルリチウムヘキサン溶液7.6 mlを加え、10分間攪拌後、-78℃まで冷却してp-メトキシアセトフェノン1.65 gのTHF 10 ml溶液を加え20分間攪拌する。さらに1-ベンジル-4-ピペリジニカルボアルデヒド2.4 gのTHF 10 ml溶液を加え、10分間攪拌する。1%塩化アンモニウム水溶液を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5% MeOH- CH_2Cl_2)により精製し、標題化合物2.0 gを得る。

・分子式： $C_{26}H_{30}NO_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.0~2.2 (5H, m)、2.5~3.4 (5H, m)、3.43 (2H, s)、3.81 (3H, s)、

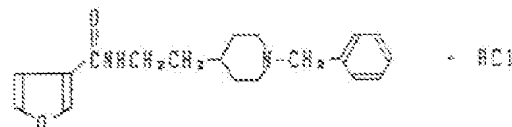
し、10%パラジウム-炭素(含水)40 mgを加える。室温常圧で1.5時間水素添加する。不溶物を濾去し、減圧留去する。常法により塩酸塩とし、MeOH-IPBより結晶化し、標題化合物0.2 gを得る。

・分子式： $C_{26}H_{30}NO_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.4~2.3 (11H, m)、2.4~2.7 (2H, m)、2.95 (2H, t)、3.55 (2H, m)、3.87 (3H, s)、6.93 (2H, d)、7.1~7.5 (5H, m)、7.84 (2H, d)

実施例 2.4

8-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕
-3-フランカルボン酸アミド・塩酸塩



4-(2'-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン1.64 g、炭酸カリウム2.67 gをクロロホルム40 ml、水40 mlの混液に加え、氷冷下1時

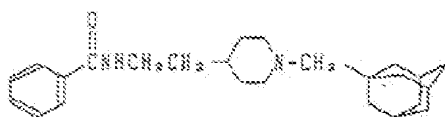
間攪拌する。有機層を分離し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶液を留去し、シリカゲルカラムで精製、常法で塩酸塩とし、淡黄色非晶質として標題化合物1.60gを得る(収率61.1%)

・分子式: $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CCl_4)$ δ : 1.47~2.10(9H, m)、2.81(2H, bd)、3.25~3.47(4H, m)、5.80(1H, bs)、6.51(1H, dd)、7.15~7.19(6H, m)、7.82(1H, dd)

実施例 2.5

N-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]ベンツアミド



N-(1'-ラダマンタンメチル)-4-(2'-アミノエチル)ピペリジン1.47g、炭酸カリウム0.73gをクロロホルム15mlと水15mlの混液に

する。ここにN-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]ベンツアミド1.45gをTHF 5mlに溶かしたものを滴下する。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、ヨウ化メチル0.33mlを加え、一夜室温で攪拌する。氷水にあげ、塩析下クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶液を留去し、シリカゲルクロマトで精製する。0.60gの黄色油状物が得られる(収率47.0%)。

また、メチル化されていない原料0.22gを回収した(回収率15.2%)。得られた油状物を常法で塩酸塩として標題化合物0.52gを黄色非晶質として得る(収率37.8%)。

・分子式: $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CCl_4)$ δ : 0.92~3.60(33H, m)、7.29(5H, s)

実施例 2.7

N-[4'-(1'-シクロヘキシルメチルピペリジン)エチル]N-メチルベンツアミド・塩酸塩

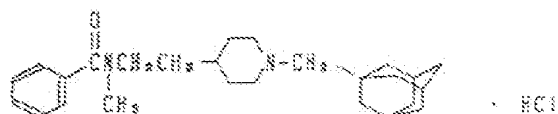
加え、氷冷下激しく攪拌する。ここにベンゾイルクロライド0.90gを滴下し、室温で一夜攪拌する。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶液を減圧下留去する。シリカゲルカラムで精製し、ベンゼン-n-ヘキサンから再結晶し、淡黄色板状品として標題化合物1.47gを得る(収率72.5%)。

・分子式: $C_{25}H_{34}N_2O$

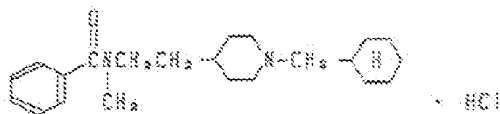
・ $^1H-NMR(CCl_4)$ δ : 1.29~2.28(27H, m)、2.72(2H, bs)、3.43(2H, q)、6.01(1H, bs)、7.31~7.43(2H, m)、7.67(1H, dd)

実施例 2.8

N-メチル-N-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]ベンツアミド・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.18gをテトラヒドロフラン (THF) 2mlに懸濁させ、氷冷下攪拌



N-メチル-N-[4'-(1'-ピペリジルエチル)ベンツアミド0.6g、シクロヘキシルブロマイド1.2g、炭酸水素ナトリウム2.0g、メチルエチルケトン30mlを7時間加熱還流する。反応後、氷に加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧留去する。この残液をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH- CH_2Cl_2)し、標題化合物0.3gを得る。

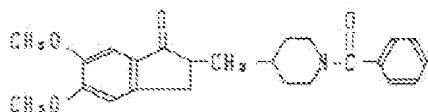
・分子式: $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CCl_4)$ δ : 0.8~1.1(20H, m)、1.1~1.8(4H, m)、1.8~2.8(5H, m)、7.4(5H, s)

実施例 2.9

1-ベンゾイル-4-[(5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]-N-メチルピペリジン

ン



5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.85gと1-ベンゾイル-4-ピペリジン-カルボアルデヒド1.33gを無水THF 20mlに溶解し、0℃にて28%ナトリウムメタレート1.02gを加えた。室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン1.23g(収率71%)を得た。

この化合物1.23gをTHF 20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.3gを加えた。室温常圧にて1日水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これを塩化メチレン-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化

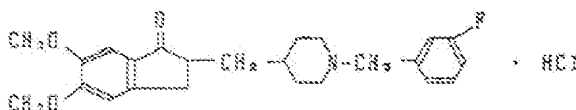
合物を得た。減圧濃縮し、得られた残液を常法により塩酸塩とし、メタノール-エーテルから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.30g(収率55%)を得た。

・融点(℃): 240 ~ 250 (分解)
・元素分析値: $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 62.67 | 7.42 | 4.30 |
| 実測値(%) | 62.75 | 7.31 | 4.52 |

実施例 3.0

1-[(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.25gをTHF 6mlに溶解し、トリエチルアミン0.29mlと3-フルオロベンジルブロミド0.13mlを加えた。2

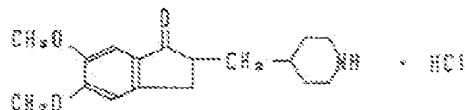
合物1.10g(収率89%)を得た。

・融点(℃): 151 ~ 152
・元素分析値: $C_{24}H_{27}NO_3$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 73.25 | 5.92 | 3.55 |
| 実測値(%) | 73.30 | 5.85 | 3.52 |

実施例 2.8

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.00gをジオキサン90mlに溶解し、6N塩酸90mlを加えた。10時間加熱還流した後、減圧濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾

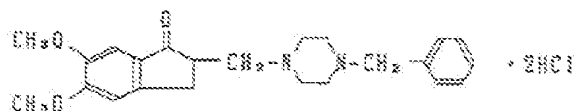
時間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.27g(収率72%)を得た。

・融点(℃): 230 ~ 232 (分解)
・元素分析値: $C_{24}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 66.43 | 6.74 | 3.23 |
| 実測値(%) | 66.18 | 6.79 | 3.11 |

実施例 3.1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・2塩酸塩



5,6-ジメトキシ-1-インダノン1.00g、
パラホルムアルデヒド0.31g、1-ベンジルピ
ペリジン0.60mlをエタノール30ml、水2mlに懸
濁し、濃塩酸を加えてpH3とした。3時間加熱
還流した後、放冷し、白色固体を濾別した。こ
れを塩化メチレンにて懸濁させ、10%炭酸ナト
リウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した。硫酸
マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られ
た残渣をシリカゲルカラムにて精製した。さら
に常法により再結晶とし、メタノールから再結
晶化し、次の物性を有する標題化合物0.55g

(収率25%)を得た。

・融点(℃): 227 ~ 228 (分解)

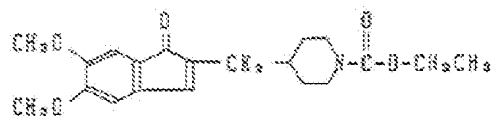
・元素分析値: $C_{23}H_{23}N_2O_3 \cdot 2HCl$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 60.79 | 6.88 | 6.16 |
| 実測値(%) | 60.31 | 6.95 | 6.06 |

実施例 3.2

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピ
ペリジン

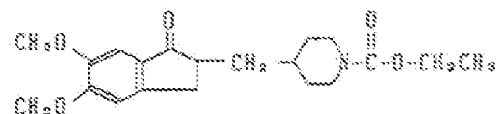
1-ベンジル-4-[(1,3-インダンジオン)-
2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピ
ペリジン



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イル]メチル-1-エトキシカルボニル
ピペリジン2.00gを四塩化炭素30mlに溶解し、
N-ブロムコハク酸イミド0.98gと過酸化ベン
ゾイル0.02gを加えた。5時間加熱還流した後、
四塩化炭素で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水
にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、
減圧濃縮した。

この残渣をTHF 20mlに溶解し、1,3-ジ
アゼビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
1.66mlを加えた。30分間加熱還流した後、減圧
濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水に
て洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減
圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムに
て精製し、標題化合物1.12g(収率56%)を油

ペリジン



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-
インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
0.50gをベンゼン8mlに溶解し、クロルギ酸エ
チル0.15mlを加えた。3時間加熱還流した後、
酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩
水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、
減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキ
サンから再結晶化し、次の物性を有する標題化
合物0.45g(収率94%)を得た。

・融点(℃): 152 ~ 153

・元素分析値: $C_{23}H_{23}NO_3$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 66.46 | 7.53 | 3.88 |
| 実測値(%) | 66.75 | 7.53 | 4.00 |

実施例 3.3

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-

状物質として得た。

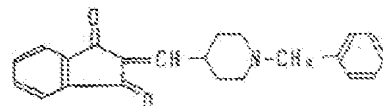
・分子式: $C_{23}H_{23}NO_3$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ :

1.23(3H, t), 1.41~2.90(11H, m), 3.84(3H, s), 3.88(3H, s), 4.10(2H, q), 6.60(1H, s), 6.97(1H, s), 7.03(1H, s)

実施例 3.4

1-ベンジル-4-[(1,3-インダンジオン)-
2-イル]メチルピペリジン



無水THF 3ml中にジイソプロピルアミン
0.17mlを加え、さらに0℃にて1.8M-N-ブチ
ルリチウムヘキサン溶液0.75mlを加えた。0℃
にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、1,
3-インダンジオン0.18gの無水THF 8ml溶
液とヘキサメチルホスホリアミド0.21mlを加
えた。-78℃にて15分間攪拌した後、1-ベンジ
ル-4-ピペリジンカルボアルデヒド0.33gの

無水THF 3ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて一晩攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液を塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.12g (収率29%)を得た。

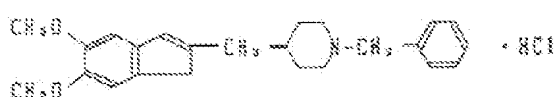
・融点(℃): 173 ~ 174 (分解)

・元素分析値: $C_{22}H_{22}NO_2$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 79.73 | 6.39 | 4.23 |
| 実測値(%) | 79.43 | 6.20 | 4.31 |

実施例 3.5

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシインデン)-1-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]メチルピペリジ

にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノール0.39gの無水THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド0.35mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、3-(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピオンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.55g (収率81%)を油状物質として得た。

・分子式: $C_{28}H_{32}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ :

1.10~3.00(12H, m), 3.45(2H, s), 3.50(2H, s), 3.90(3H, s), 2.95(3H, s), 6.58~7.20(3H, m), 7.27(5H, s)

実施例 3.7

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ

ン)0.24gを塩化メチレン 5mlに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した。得られた残液を塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.24g (収率95%)を得た。

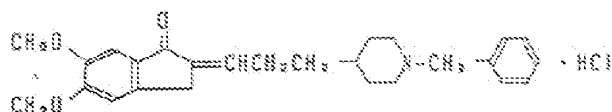
・融点(℃): 216 ~ 217 (分解)

・元素分析値: $C_{28}H_{32}NO_2 \cdot HCl$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 72.07 | 7.56 | 3.50 |
| 実測値(%) | 71.82 | 7.53 | 3.33 |

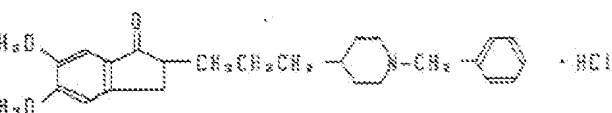
実施例 3.8

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]ピペリジン)-2-イル]プロピルピペリジン・塩酸塩



無水THF 5ml中にジイソプロピルアミン0.31mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサノール溶液1.39mlを加えた。0℃

にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノール0.39gの無水THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド0.35mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、3-(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピオンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.55g (収率81%)を油状物質として得た。



1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]ピペリジン)-2-イル]プロピルピペリジン0.40gをTHF 15mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.1gを加えた。室温常圧にて2時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.27g (収率84%)を油状物質として得た。

・分子式: $C_{34}H_{40}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ :

1.00~2.30(16H, m), 3.38, 3.43 (total 2H, each s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.77, 6.83 (total 1H, each s), 7.05, 7.10 (total 1H, each s), 7.18, 7.20 (total 5H, each s)

実施例 38～42

実施例 1～37と同様にして合成した化合物
を表4～9に示す。

表 4

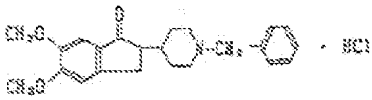
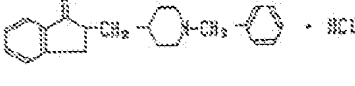
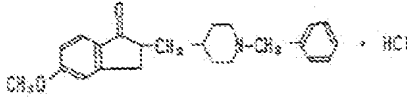
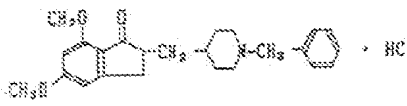
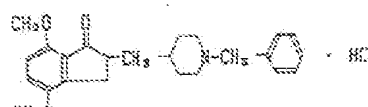
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 値 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|---|------|---|---|---|---------|-------|------|------|---------|-------|------|------|
| 38 |  · HCl | 融点 (℃) : 247～248 (分解)
元素分析値 ($C_{22}H_{26}NO_2 \cdot HCl$ として)
<table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>64.73</td> <td>7.02</td> <td>8.58</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>64.70</td> <td>6.98</td> <td>8.55</td> </tr> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 64.73 | 7.02 | 8.58 | 実測値 (%) | 64.70 | 6.98 | 8.55 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 64.73 | 7.02 | 8.58 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 64.70 | 6.98 | 8.55 | | | | | | | | | | | |
| 39 |  · HCl | 融点 (℃) : 196～197
元素分析値 ($C_{22}H_{26}NO_2 \cdot HCl$ として)
<table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.84</td> <td>7.00</td> <td>8.84</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>74.25</td> <td>7.00</td> <td>8.86</td> </tr> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 74.84 | 7.00 | 8.84 | 実測値 (%) | 74.25 | 7.00 | 8.86 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 74.84 | 7.00 | 8.84 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 74.25 | 7.00 | 8.86 | | | | | | | | | | | |
| 40 |  · HCl | 融点 (℃) : 203～204 (分解)
元素分析値 ($C_{22}H_{26}NO_2 \cdot HCl$ として)
<table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.84</td> <td>7.00</td> <td>8.84</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>74.58</td> <td>7.01</td> <td>8.86</td> </tr> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 74.84 | 7.00 | 8.84 | 実測値 (%) | 74.58 | 7.01 | 8.86 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 74.84 | 7.00 | 8.84 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 74.58 | 7.01 | 8.86 | | | | | | | | | | | |
| 41 |  · HCl | $^1H-NMR (CDCl_3)$ δ ;
1.10 (t, 3H, CH ₃), 1.40 (t, 3H, CH ₃), 3.42 (CH ₂ , s), 3.81 (CH ₂ , s),
3.82 (CH ₂ , s), 4.25 (CH ₂ , s), 6.25 (CH ₂ , s), 6.42
(1H, s), 7.26 (CH ₂ , s)
分子式 : $C_{22}H_{26}NO_2 \cdot HCl$ | | | | | | | | | | | | |
| 42 |  · HCl | $^1H-NMR (CDCl_3)$ δ ;
1.05 (t, 3H, CH ₃), 1.40 (t, 3H, CH ₃), 3.45 (CH ₂ , s), 3.80 (CH ₂ , s),
3.82 (CH ₂ , s), 6.75 (CH ₂ , s), 7.22 (CH ₂ , s)
分子式 : $C_{22}H_{26}NO_2 \cdot HCl$ | | | | | | | | | | | | |

表 4 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|---|---------|---|---|---|---------|-------|------|------|--|-------|------|------|--|-------|------|------|
| 43 | | 融点 (°C) : 201~202 (分解)
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>68.83</td> <td>7.50</td> <td>2.67</td> </tr> <tr> <td></td> <td>68.83</td> <td>7.43</td> <td>2.61</td> </tr> <tr> <td></td> <td>68.22</td> <td>7.52</td> <td>2.58</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 68.83 | 7.50 | 2.67 | | 68.83 | 7.43 | 2.61 | | 68.22 | 7.52 | 2.58 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 68.83 | 7.50 | 2.67 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 68.83 | 7.43 | 2.61 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 68.22 | 7.52 | 2.58 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 44 | | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~3.40 (1H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s),
3.95 (1H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07
(1H, s), 7.22 (5H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 45 | | 融点 (°C) : 225~226 (分解)
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>68.83</td> <td>7.50</td> <td>2.67</td> </tr> <tr> <td></td> <td>68.83</td> <td>7.43</td> <td>2.61</td> </tr> <tr> <td></td> <td>68.22</td> <td>7.52</td> <td>2.58</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 68.83 | 7.50 | 2.67 | | 68.83 | 7.43 | 2.61 | | 68.22 | 7.52 | 2.58 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 68.83 | 7.50 | 2.67 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 68.83 | 7.43 | 2.61 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 68.22 | 7.52 | 2.58 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 46 | | 融点 (°C) : 188~178 (分解)
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>74.87</td> <td>6.84</td> <td>2.66</td> </tr> <tr> <td></td> <td>74.42</td> <td>6.91</td> <td>2.66</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 74.87 | 6.84 | 2.66 | | 74.42 | 6.91 | 2.66 | | | | |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 74.87 | 6.84 | 2.66 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 74.42 | 6.91 | 2.66 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 47 | | 融点 (°C) : 150~128
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>71.91</td> <td>6.83</td> <td>2.66</td> </tr> <tr> <td></td> <td>71.54</td> <td>6.82</td> <td>2.66</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 71.91 | 6.83 | 2.66 | | 71.54 | 6.82 | 2.66 | | | | |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 71.91 | 6.83 | 2.66 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 71.54 | 6.82 | 2.66 | | | | | | | | | | | | | | | |

表 4 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|---|------|---|---|---|---------|-------|------|------|---------|-------|------|------|--|-------|------|------|
| 43 | | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~3.40 (7H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s),
3.95 (1H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07
(1H, s), 7.22 (5H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 48 | | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~3.40 (7H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s),
3.95 (1H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07
(1H, s), 7.22 (5H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.14~3.04 (1H, s), 3.40 (2H, s), 3.81 (3H, s),
3.77 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.22
(5H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · C ₂ H ₅ O ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 51 | | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~3.32 (1H, s), 3.50 (2H, s), 3.52 (4H, s),
3.84 (3H, s), 3.83 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.84
(1H, s), 7.20 (1H, s), 7.24 (5H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52 | | 融点 (°C) : 149~158
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>70.83</td><td>7.68</td><td>2.81</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>71.26</td><td>7.68</td><td>2.80</td></tr> <tr> <td></td><td>71.31</td><td>7.68</td><td>2.78</td></tr> </tbody> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 70.83 | 7.68 | 2.81 | 実測値 (%) | 71.26 | 7.68 | 2.80 | | 71.31 | 7.68 | 2.78 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 70.83 | 7.68 | 2.81 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 71.26 | 7.68 | 2.80 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 71.31 | 7.68 | 2.78 | | | | | | | | | | | | | | | |

表 4 (続 表)

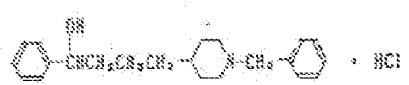
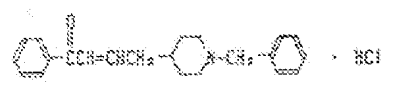
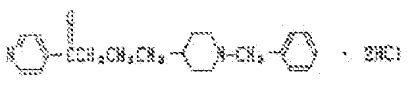
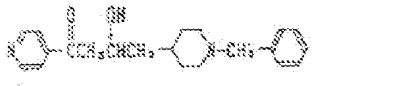
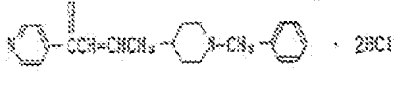
| 実施例 | 化 学 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|------|---|---|---|--------|-------|------|------|--------|-------|------|------|--|-------|------|------|
| 53 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.80~2.02(12H, s), 2.50(2H, bd), 3.43(2H, s),
4.00(1H, d), 7.28(5H, s), 7.30(5H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 54 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.10~2.15(12H, s), 2.20(2H, d), 2.85(2H, bd),
4.45(2H, s), 6.72~7.07(2H, s), 7.30(5H, s),
7.14~8.00(5H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 55 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | 融点(°C): 176~178
元素分析値($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ として)
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td><td>63.85</td><td>7.14</td><td>7.09</td></tr> <tr> <td>分析値(%)</td><td>63.10</td><td>7.41</td><td>6.88</td></tr> <tr> <td>$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$</td><td>62.64</td><td>7.16</td><td>6.95</td></tr> </tbody> </table> | | C | H | N | 理論値(%) | 63.85 | 7.14 | 7.09 | 分析値(%) | 63.10 | 7.41 | 6.88 | $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ | 62.64 | 7.16 | 6.95 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値(%) | 63.85 | 7.14 | 7.09 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 分析値(%) | 63.10 | 7.41 | 6.88 | | | | | | | | | | | | | | | |
| $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ | 62.64 | 7.16 | 6.95 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 56 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.05~2.15(9H, s), 2.85(2H, bd), 3.02(2H, d),
4.05(1H, bd), 3.41(2H, s), 4.10~4.41(1H, s),
7.21(5H, s), 7.82(2H, bd), 8.10(2H, bd)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 57 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.10~2.10(12H, s), 2.25(2H, bd), 2.85(2H, bd),
3.45(2H, s), 6.69~7.10(2H, s), 7.23(5H, s),
7.56(2H, bd), 8.07(2H, bd)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 4 (続 表)

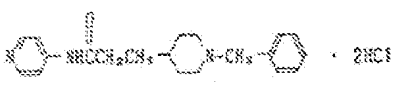
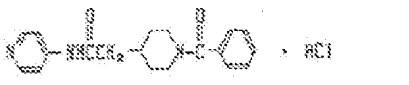
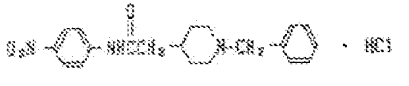
| 実施例 | 結 晶 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|-------|---|---|---|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|-------|--|-------|------|-------|
| 58 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | 融点(°C): 240~240.7
元素分析値($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ として)
<table border="1" data-bbox="974 1386 1380 1470"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>66.34</td> <td>7.38</td> <td>11.63</td> </tr> <tr> <td>分析値(%)</td> <td>66.66</td> <td>7.63</td> <td>11.63</td> </tr> <tr> <td>$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$</td> <td>65.65</td> <td>7.31</td> <td>11.53</td> </tr> </tbody> </table> | | C | H | N | 理論値(%) | 66.34 | 7.38 | 11.63 | 分析値(%) | 66.66 | 7.63 | 11.63 | $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ | 65.65 | 7.31 | 11.53 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値(%) | 66.34 | 7.38 | 11.63 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 分析値(%) | 66.66 | 7.63 | 11.63 | | | | | | | | | | | | | | | |
| $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ | 65.65 | 7.31 | 11.53 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 59 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.80~2.24(9H, s), 2.96(2H, d), 3.34(1H, s),
4.00(1H, s), 7.20~7.58(5H, s), 8.34(2H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.12~2.20(12H, s), 2.34(2H, d), 2.74~3.01(2H, s),
3.50(2H, s), 7.29(2H, s), 7.71(2H, d), 8.20(2H, s) | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 5

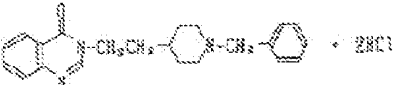
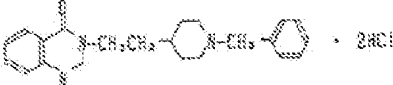
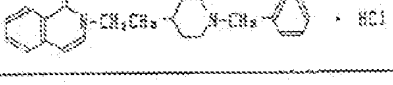
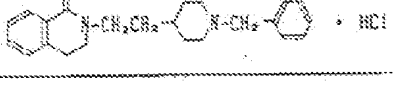
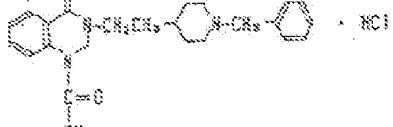
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--|--|---------|-------|-------|-------|------|---|-------|---------|--|-------|--|-------|--|-------|------------------------|--|-------|--|------|--|-------|
| 51 |  · 2HCl | 融点 (°C) : 135~140 (分解)
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · 2HCl として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>67.36</td> <td>H</td> <td>6.47</td> <td>N</td> <td>16.03</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td></td> <td>66.13</td> <td></td> <td>6.43</td> <td></td> <td>15.14</td> </tr> <tr> <td>%H₂O (%)</td> <td></td> <td>22.06</td> <td></td> <td>8.76</td> <td></td> <td>9.33</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | 67.36 | H | 6.47 | N | 16.03 | 実測値 (%) | | 66.13 | | 6.43 | | 15.14 | %H ₂ O (%) | | 22.06 | | 8.76 | | 9.33 |
| 理論値 (%) | C | 67.36 | H | 6.47 | N | 16.03 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | | 66.13 | | 6.43 | | 15.14 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| %H ₂ O (%) | | 22.06 | | 8.76 | | 9.33 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52 |  · 2HCl | 融点 (°C) : 80~82 (分解)
元素分析値 (C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · 2HCl として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>67.36</td> <td>H</td> <td>6.47</td> <td>N</td> <td>16.03</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td></td> <td>66.14</td> <td></td> <td>7.313</td> <td></td> <td>15.21</td> </tr> <tr> <td>1-H₂O (%)</td> <td></td> <td>68.00</td> <td></td> <td>7.93</td> <td></td> <td>15.54</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | 67.36 | H | 6.47 | N | 16.03 | 実測値 (%) | | 66.14 | | 7.313 | | 15.21 | 1-H ₂ O (%) | | 68.00 | | 7.93 | | 15.54 |
| 理論値 (%) | C | 67.36 | H | 6.47 | N | 16.03 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | | 66.14 | | 7.313 | | 15.21 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-H ₂ O (%) | | 68.00 | | 7.93 | | 15.54 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 53 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.1~2.2 (2H, m), 2.7~3.1 (2H, m), 3.50 (2H, s),
4.03 (2H, s), 6.50 (1H, m), 6.9~7.3 (9H, m),
8.41 (1H, d)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 54 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.1~2.2 (2H, m), 2.7~3.1 (4H, m), 3.4~3.7
(2H, m), 7.0~7.8 (2H, m), 8.06 (1H, m),
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 55 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~2.23 (11H, m), 2.27 (2H, s), 2.93 (2H, s),
3.48~3.70 (2H, m), 7.27 (2H, s), 7.28~8.12 (4H,
m)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 5 (続 ぎ)

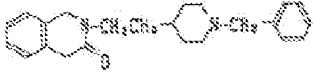
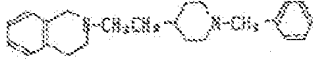
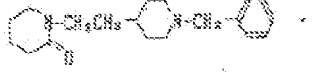
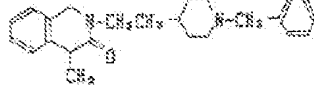
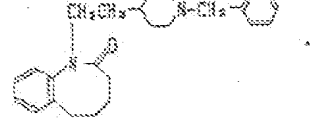
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 56 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~2.20 (2H, m), 2.93 (2H, s), 3.48~3.55
(2H, m), 4.43 (2H, s), 7.00~7.50 (4H, m), 7.91
(2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl |
| 57 |  · 2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~2.20 (2H, m), 2.22~2.97 (2H, m), 3.43 (2H,
s), 3.51 (2H, s), 6.99~7.29 (4H, m), 7.20 (2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · 2HCl |
| 58 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~2.15 (12H, m), 2.16~2.50 (2H, m), 2.87
(2H, s), 3.13~3.43 (4H, m), 3.46 (2H, s), 7.27
(2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl |
| 59 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~2.43 (9H, m), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s),
4.35~4.43 (2H, s), 6.99~7.29 (4H, m), 7.40 (2H, s),
7.00~7.39 (4H, m), 7.30 (2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl |
| 70 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.26~2.84 (21H, m), 3.44 (2H, s), 7.16~7.25
(2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · HCl |

表 5 (続 ぎ)

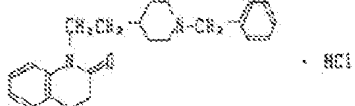
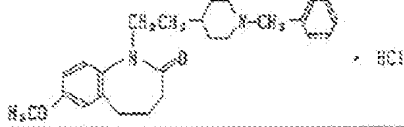
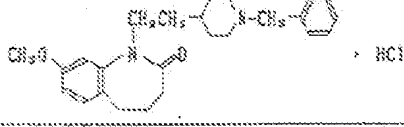
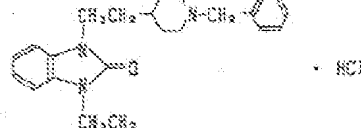
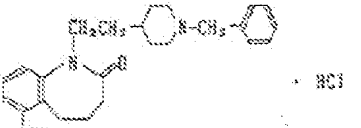
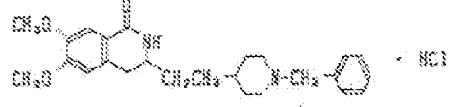
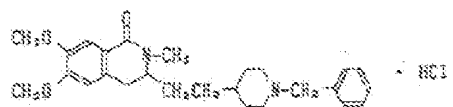

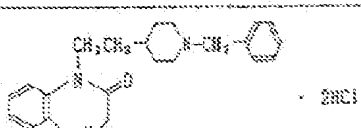
| 実施例 | 結 晶 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 71 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.44~1.55 (1H, s), 2.98 (2H, bs), 2.56 (2H, s),
7.04~7.10 (3H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 72 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.24~2.55 (3H, s), 2.18 (2H, bs), 2.54~2.88
(2H, s), 3.44 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.84~3.78
(2H, s), 6.64 (1H, s), 7.10 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 73 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.25~2.25 (1H, s), 2.58 (2H, bs), 2.80 (2H, bs),
3.46 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.55~3.75 (2H, s),
7.08 (1H, s), 7.21 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 74 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.38~2.02 (12H, s), 2.85 (2H, s), 3.56 (2H, s),
7.34 (4H, s), 7.66~7.38 (2H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 75 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.32~2.38 (12H, s), 2.84~3.80 (2H, s), 3.54
(2H, s), 4.06 (2H, s), 3.72~3.88 (2H, s), 7.25~
7.44 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 5 (続 ぎ)

| 実施例 | 結 晶 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|---|
| 76 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.10~2.10 (12H, s), 3.50~3.80 (4H, s), 3.65
(2H, s), 3.46~3.80 (1H, s), 3.88 (2H, s), 3.22
(1H, bs), 6.57 (1H, s), 7.20 (2H, s), 7.45 (1H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 77 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.08~2.18 (12H, s), 2.50~3.85 (4H, s), 3.01
(2H, s), 3.45 (2H, s), 3.45~3.80 (1H, s), 3.86
(2H, s), 3.32 (2H, s), 7.10 (2H, s), 7.20 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 78 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.02~2.12 (12H, s), 2.50~3.85 (4H, s), 3.43 (2H,
s), 3.45~3.80 (1H, s), 3.88 (2H, s), 3.22 (1H,
s), 3.55~3.85 (2H, s), 7.20 (2H, s), 7.45 (1H,
s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 79 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.17 (3H, s), 1.10~2.15 (12H, s), 2.58 (2H, s),
2.85 (2H, bs), 3.14 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.55
(2H, s), 3.67 (2H, bs), 7.57~7.25 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ |

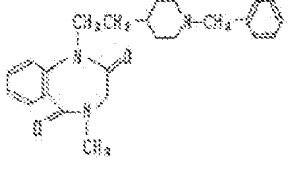
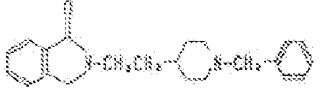
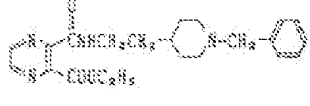
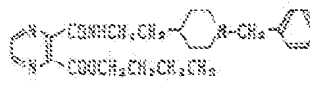
| 実施例 | 構造式 | 物理化学常数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 80 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : (ブリーチ)
1.01~1.43(2H, m), 2.75~3.20(4H, m), 3.46(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s)
分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 81 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.12~2.14(2H, m), 2.75~3.00(2H, m), 3.50(2H, s), 3.66(2H, s), 4.12(2H, m), 7.00~7.20(3H, s) |
| 82 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.05~2.13(2H, m), 1.42(2H, s), 2.75~3.00(2H, m), 3.30~3.50(2H, m), 3.46(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |
| 83 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
0.95(2H, s), 1.04~2.10(2H, m), 2.68~2.80(2H, m), 3.30~3.50(2H, m), 3.46(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |

表 6 (39 号)

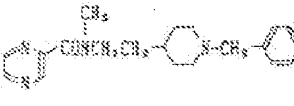
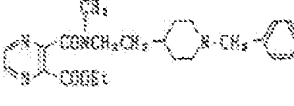
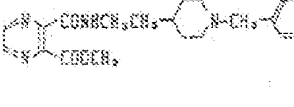
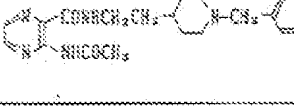
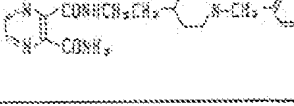
| 実施例 | 構造式 | 物理化学常数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 84 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.05~2.06(2H, m), 2.75~2.90(2H, m), 3.50~3.60(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |
| 85 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
0.92~2.00(2H, m), 1.40(2H, s), 2.64~2.81(2H, m), 3.30~3.50(2H, m), 3.46(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |
| 86 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.05~2.10(2H, m), 1.51(2H, s), 2.75~2.90(2H, m), 3.50~3.60(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |
| 87 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.04~2.00(2H, m), 2.75(2H, s), 2.44(2H, s), 3.30~3.50(2H, m), 3.46(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |
| 88 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
0.95~2.10(2H, m), 2.68~2.80(2H, m), 2.65~2.80(2H, m), 3.40(2H, s), 3.44(2H, s), 3.74(2H, s), 3.88~4.20(2H, m), 5.90~7.20(3H, s) |

表 6 (続 表)

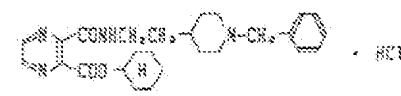
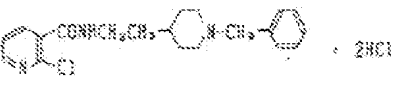
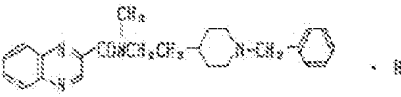
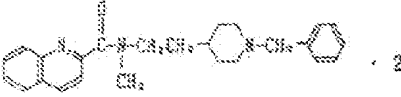
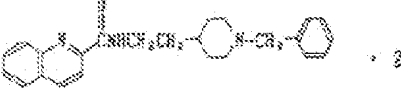
| 実施例 | 結 晶 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 88 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.04~2.24 (8H, m), 2.76~3.00 (2H, m), 3.34~
3.60 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.04~7.28 (1H, m),
7.10~7.36 (8H, m), 7.43~7.72 (1H, m), 8.54 (1H, s) |
| 89 |  · 2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.15 (8H, m), 2.76~3.00 (2H, m), 3.24~
3.50 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.04~7.28 (1H, m),
7.10~7.36 (8H, m), 7.43~7.72 (1H, m), 8.54 (1H, s) |
| 91 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.98~2.15 (8H, m), 2.60~3.00 (2H, m), 3.14 (2H, s),
3.32~3.72 (4H, m), 7.04~7.32 (8H, m), 7.60~
7.80 (1H, m), 7.84~8.15 (2H, m), 8.65 (1H, s) |
| 92 |  · 2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.04 (8H, m), 2.56~3.00 (2H, m), 3.05~
3.12 (total 2H, each s), 3.30~3.70 (4H, m),
7.12~7.31 (total 8H, each s), 7.52~8.02 (2H, m) |
| 93 |  · 2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.11~2.09 (8H, m), 2.67 (2H, s), 3.20~3.52
(4H, m), 3.52 (2H, s), 7.41~7.64 (8H, m), 8.55
(1H, s), 8.20 (2H, m)
分子式 : C ₃₁ H ₃₂ N ₅ O · 2HCl |

表 6 (続 表)

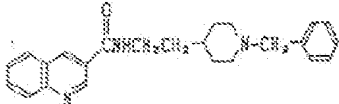
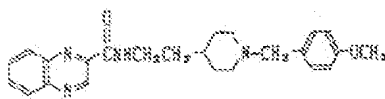
| 実施例 | 結 晶 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|--|----------------|---|---|---|---------|----------------|--------------|----------------|-----------|-------|------|-------|
| 94 | 
· 2HCl | 融点 (°C) : 197.5 ~ 198.5
元素分析値 (C ₃₁ H ₃₂ N ₅ O · 2HCl) として
<table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.57
64.55</td><td>7.05
7.05</td><td>9.41
9.44</td></tr></table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 64.57
64.55 | 7.05
7.05 | 9.41
9.44 | | | | |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 64.57
64.55 | 7.05
7.05 | 9.41
9.44 | | | | | | | | | | | |
| 95 | 
· HCl | 融点 (°C) : 174 ~ 175.5
元素分析値 (C ₃₁ H ₃₂ N ₅ O · HCl) として
<table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>62.47
62.46</td><td>6.83
6.83</td><td>12.71
12.60</td></tr><tr><td>Calcd (%)</td><td>62.47</td><td>6.85</td><td>12.63</td></tr></table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 62.47
62.46 | 6.83
6.83 | 12.71
12.60 | Calcd (%) | 62.47 | 6.85 | 12.63 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 62.47
62.46 | 6.83
6.83 | 12.71
12.60 | | | | | | | | | | | |
| Calcd (%) | 62.47 | 6.85 | 12.63 | | | | | | | | | | | |

表 7 (続 表)

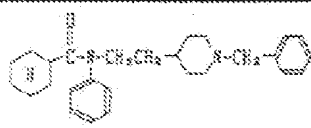
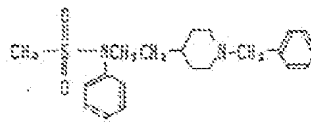
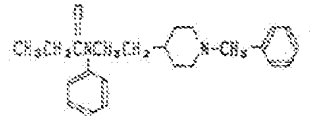
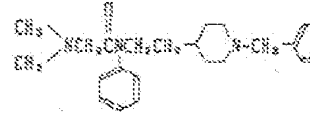
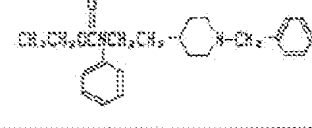
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 106 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.98~2.25 (2H, m), 2.45 (2H, bd), 3.48 (2H, s),
3.62 (2H, bd), 6.98 ~7.40 (9H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 107 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
0.90~1.10 (9H, m), 2.66~2.88 (2H, m), 2.83 (2H, s),
3.47 (2H, s), 3.52~3.92 (2H, m), 7.26~7.43 (5H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ |
| 108 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.02 (3H, t), 1.10~2.00 (9H, m), 1.58 (2H, s),
2.89 (2H, bd), 3.43 (2H, s), 3.55 ~3.80 (2H, m),
6.97~7.40 (9H, m), 7.20 (3H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 109 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.0 ~1.1 (3H, m), 2.18 (8H, s), 2.6~3.0 (4H, m),
2.58 (2H, s), 3.4 ~3.8 (2H, m), 6.9~7.5 (10H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ |
| 110 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
2.11 (3H, t), 2.1 ~2.1 (3H, m), 2.6~2.8 (2H, m),
3.45 (2H, s), 3.4 ~3.8 (2H, m), 4.03 (2H, t),
7.13 (10H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 7 (続 表)

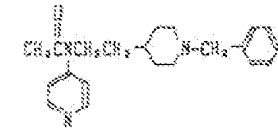
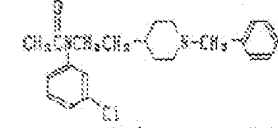
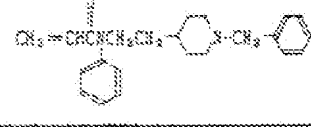
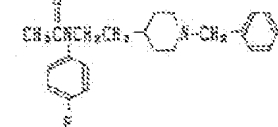
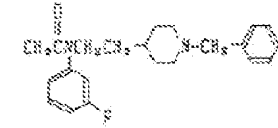
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 111 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.24~1.81 (9H, m), 2.0 (2H, s), 2.82 ~2.98 (2H, s),
3.54 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.18 (2H, bd),
7.36 (5H, s), 8.70 (2H, bd)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ |
| 112 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.83 (3H, s), 1.0 ~2.2 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m),
3.43 (2H, s), 3.66 (2H, s), 6.8 ~7.4 (9H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OCl} \cdot \text{HCl}$ |
| 113 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.15~2.05 (9H, m), 2.83 (2H, bd), 3.47 (2H, s),
3.78 (2H, s), 3.43 (2H, bd), 5.00 (1H, bd), 8.20
(1H, bd), 8.99 ~7.40 (10H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 114 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.14~2.03 (12H, m), 2.83 (2H, bd), 3.44 (2H, s),
3.64 (2H, bd), 7.00 (2H, s), 7.08 (2H, s), 7.32
(5H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 115 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.15~1.95 (12H, m), 2.84 (2H, bd), 3.45 (2H, s),
3.67 (2H, bd), 8.75 ~7.07 (9H, m), 7.23 (5H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |

表 7 (続 き)

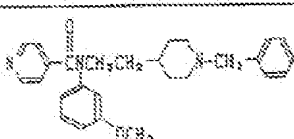
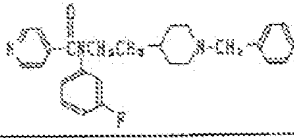
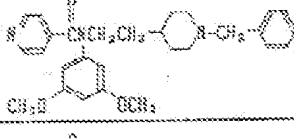
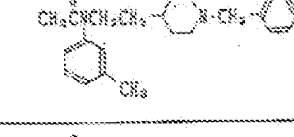
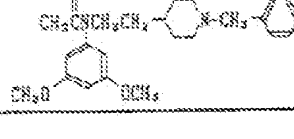
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|---|
| 115 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (3H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s),
3.53 (2H, s), 3.64~3.7 (2H, m), 6.9~7.3 (5H, m),
8.34 (2H, d)
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ |
| 117 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (3H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.41 (2H, s),
3.53 (2H, s), 6.8~7.3 (5H, m), 7.22 (2H, s),
8.34 (2H, d)
分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ |
| 118 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (3H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s),
3.57 (2H, s), 3.63 (2H, m), 6.9~7.3 (5H, m), 7.0
~7.4 (2H, m), 8.35 (2H, d)
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ |
| 119 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.77 (3H, s), 1.9~2.1 (3H, m), 2.22 (2H, s), 2.6
~2.8 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 6.7~
7.3 (5H, m)
分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 120 |  $\cdot \text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (3H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s),
3.43 (2H, s), 3.53 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.20 (2H, d),
6.35 (2H, m), 7.18 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 7 (続 き)

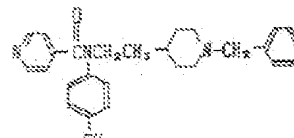
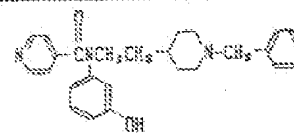
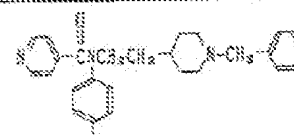
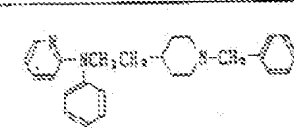
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 121 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (3H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.50 (2H, s),
3.63 (2H, s), 6.53 (2H, d), 7.04 (2H, s), 7.19
(2H, s), 8.28 (2H, d)
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ |
| 122 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.07~2.34 (3H, m), 2.55 (2H, s), 3.62 (2H, s),
3.81 (2H, s), 6.31~6.56 (2H, s), 6.84~7.11
(2H, m), 7.25 (2H, s), 8.31 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ |
| 123 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (3H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.44 (2H, s),
3.66 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.78 (4H, d), 7.02
(2H, d), 7.23 (2H, s), 8.37 (2H, d)
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ |
| 124 |  $\cdot 2\text{HCl}$ | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
7.23 (1H, m), 6.53 (1H, m), 1.2~1.53 (3H, m),
2.63~2.81 (2H, s), 3.4 (2H, s), 3.55 (2H, s),
6.20~6.52 (2H, m)
分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$ |

表 8

| 実施例 | 構造式 | 物理化学恒数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-----|--|
| 125 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
0.80~2.12 (2H, m), 2.52~3.54 (3H, m), 7.06~7.52 (10H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 126 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.08~2.10 (3H, m), 2.80~3.92 (2H, d), 3.90 (3H, s), 3.54~4.50 (4H, m), 3.90 (2H, m), 6.80 (2H, d), 7.21~7.38 (7H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ |
| 127 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.0~2.1 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.5~3.1 (3H, m), 3.1~3.6 (4H, m), 7.0~7.4 (10H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 128 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.0~2.1 (3H, m), 2.7~3.0 (3H, m), 3.23 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.90 (3H, s), 7.25 (3H, s), 7.2~7.7 (3H, m), 8.00 (1H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 129 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フーリエ)
1.10~2.08 (7H, m), 2.10~2.32 (3H, m), 2.95 (2H, m), 3.20~3.32 (4H, m), 4.08~4.16 (2H, d), 7.35~7.76 (5H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 130 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.20~2.05 (3H, m), 2.80~3.92 (2H, d), 3.12 (3H, m), 3.45~3.64 (4H, m), 5.42 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.28~7.45 (3H, m)
分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 8 (続 き)

| 実施例 | 構造式 | 物理化学恒数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-----|--|
| 131 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.80~2.08 (3H, m), 2.71~3.97 (3H, m), 5.18~5.54 (2H, m), 7.15~7.55 (10H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 132 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.1 (7H, m), 2.8~3.00 (2H, m), 3.05~3.15 (2H, m), 3.49 (2H, m), 5.1 (1H, s), 7.0~7.5 (10H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 133 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.00~2.08 (20H, m), 7.22 (5H, br), 7.37 (5H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 134 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.30~2.24 (9H, m), 2.28 (2H, br), 3.32~3.50 (4H, m), 5.08~5.28 (2H, m), 7.20~7.52 (6H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 135 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.1~2.3 (3H, m), 2.8~3.1 (2H, m), 3.50 (4H, m), 7.00 (10H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 136 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フーリエ)
1.20~2.18 (9H, m), 2.64~3.0 (2H, br), 3.46 (2H, m), 3.38~3.53 (2H, m), 3.80 (2H, m), 5.50 (1H, br), 6.50~6.60 (2H, d), 7.15~7.40 (3H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 8 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-------|---|
| 137 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : (フリー-体)
1.12~1.18(9H, m), 2.79~2.8(2H, m), 3.48(2H, m), 3.32~3.50(2H, m), 3.82(3H, s), 6.32~7.40(8H, m), 8.25(1H, m), 14.0(1H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 138 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.1~2.2(9H, m), 2.7~3.0(2H, m), 3.1~3.4(2H, m), 3.48(2H, m), 4.90(1H), 6.9~7.4(10H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 139 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.1~2.2(9H, m), 2.7~3.0(2H, m), 3.1~3.6(2H, m), 3.55(2H, m), 5.5(1H), 7.35(10H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 140 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.1~2.2(9H, m), 2.7~3.0(2H, m), 3.2~3.4(2H, m), 3.40(2H, m), 3.5(1H), 6.35(8H, m), 7.1~7.5(11H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 141 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : (フリー-体)
1.1~2.2(9H, m), 2.9~3.0(2H, m), 3.44(2H, m), 3.38~3.5(2H, m), 3.38(3H, s), 6.3~7.35(10H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 8 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-------|---|
| 142 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.1~2.2(9H, m), 2.3~2.7(4H, m), 2.7~3.0(2H, m), 3.0~3.6(2H, m), 6.7(1H), 7.6~7.7(10H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 143 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.17(9H, s), 1.2~2.1(9H, m), 3.17(2H, m), 3.7~3.8(2H, m), 3.1~3.4(2H, m), 5.3(1H), 7.21(5H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 144 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.1~2.0(12H, m), 2.9~3.0(2H, m), 3.0~3.3(2H, m), 3.41(2H, m), 3.3~3.4(1H, m), 7.2(10H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 145 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
0.90~2.10(9H, m), 2.78(2H, m), 3.00~3.70(2H, m), 3.48(2H, s), 4.40~4.65(2H, m), 7.27(10H, s), 7.38(5H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 146 | | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1.0~2.1(9H, m), 2.7~3.0(2H, m), 3.48(2H, s), 4.36(2H, s), 7.0~7.7(8H, m), 7.8~8.2(2H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ |

表 8 (続き)

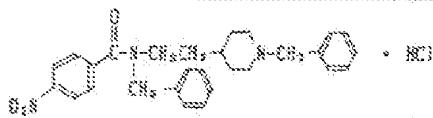
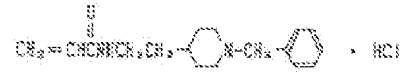
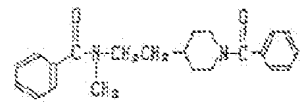
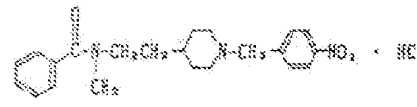
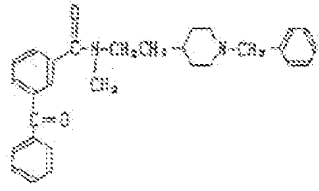
| 実施例 | 構造式 | 物理化学常数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 147 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.68~8.80(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 4.66(1H, s), 4.53(1H, s), 7.00~7.10(2H, m), 6.10(2H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ |
| 148 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
7.6~7.8(2H, m), 7.2~7.4(2H, m), 7.1~7.3(2H, m), 7.0(2H, m), 6.9(2H, m), 6.8(2H, m), 6.7(2H, m), 6.6(2H, m), 6.5(2H, m), 6.4(2H, m), 6.3(2H, m), 6.2(2H, m), 6.1(2H, m), 6.0(2H, m), 5.9(2H, m), 5.8(2H, m), 5.7(2H, m), 5.6(2H, m), 5.5(2H, m), 5.4(2H, m), 5.3(2H, m), 5.2(2H, m), 5.1(2H, m), 5.0(2H, m), 4.9(2H, m), 4.8(2H, m), 4.7(2H, m), 4.6(2H, m), 4.5(2H, m), 4.4(2H, m), 4.3(2H, m), 4.2(2H, m), 4.1(2H, m), 4.0(2H, m), 3.9(2H, m), 3.8(2H, m), 3.7(2H, m), 3.6(2H, m), 3.5(2H, m), 3.4(2H, m), 3.3(2H, m), 3.2(2H, m), 3.1(2H, m), 3.0(2H, m), 2.9(2H, m), 2.8(2H, m), 2.7(2H, m), 2.6(2H, m), 2.5(2H, m), 2.4(2H, m), 2.3(2H, m), 2.2(2H, m), 2.1(2H, m), 2.0(2H, m), 1.9(2H, m), 1.8(2H, m), 1.7(2H, m), 1.6(2H, m), 1.5(2H, m), 1.4(2H, m), 1.3(2H, m), 1.2(2H, m), 1.1(2H, m), 1.0(2H, m), 0.9(2H, m), 0.8(2H, m), 0.7(2H, m), 0.6(2H, m), 0.5(2H, m), 0.4(2H, m), 0.3(2H, m), 0.2(2H, m), 0.1(2H, m), 0.0(2H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 149 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
7.00~7.08(10H, m), 7.38(10H, m)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ |
| 150 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.80~8.90(2H, m), 7.55~7.65(4H, m), 7.32(2H, s), 7.38(2H, s), 7.80(2H, s), 7.85(2H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ |
| 151 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.86~8.98(2H, m), 7.60~7.70(4H, m), 7.48(2H, s), 7.16~7.22(14H, m) |

表 9 (続き)

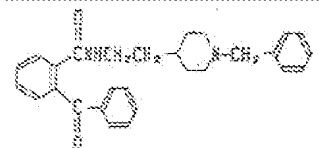
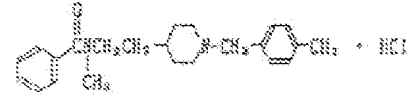
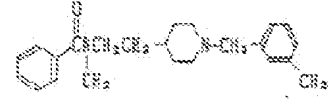
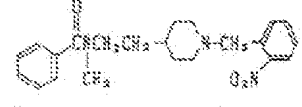
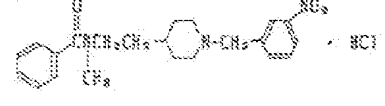
| 実施例 | 構造式 | 物理化学常数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 152 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.80~8.90(2H, m), 7.55~7.65(4H, m), 7.32(2H, s), 7.38(2H, s), 7.80(2H, s), 7.85(2H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 153 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.80~8.90(2H, m), 7.55~7.65(4H, m), 7.32(2H, s), 7.38(2H, s), 7.80(2H, s), 7.85(2H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 154 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.80~8.90(2H, m), 7.55~7.65(4H, m), 7.32(2H, s), 7.38(2H, s), 7.80(2H, s), 7.85(2H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ |
| 155 |  | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
8.80~8.90(2H, m), 7.55~7.65(4H, m), 7.32(2H, s), 7.38(2H, s), 7.80(2H, s), 7.85(2H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ |
| 156 |  | 融点 (°C): 216~217 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%)
実測値 (%) |

表 2 (続 命)

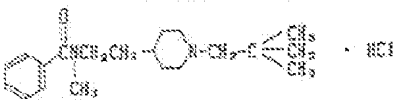
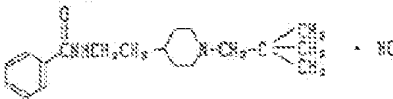
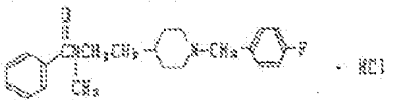

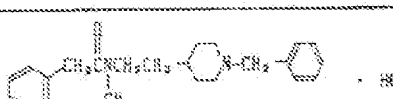
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 性 質
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 157 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.82 (3H, s), 1.02~2.28 (3H, m), 2.60~3.60 (3H, m), 7.28 (5H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 158 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.82 (3H, s), 1.02~2.28 (3H, m), 2.60~3.60 (3H, m), 7.28 (5H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 159 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.0~2.2 (3H, m), 1.6~2.1 (5H, m), 2.2~2.6 (4H, m), 6.8~7.7 (5H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 160 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.08~2.02 (3H, m), 2.08~2.12 (total 3H, each m), 2.82 (2H, s), 3.0~3.43 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.47, 4.56 (total 3H, each m), 7.30 (10H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 161 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.08~2.02 (3H, m), 2.18 (2H, s), 2.88 (3H, s), 3.0~3.43 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.22 (10H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |

表 3 (続 命)

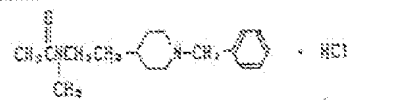
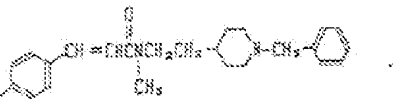
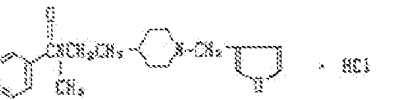
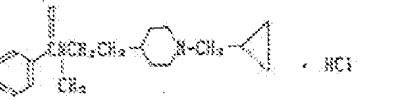
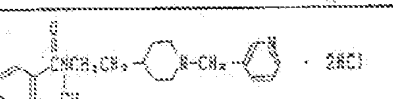
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 性 質
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|--|
| 162 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.00 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.86 (2H, s), 2.88, 2.91 (total 3H, each s), 3.00~3.40 (2H, m), 3.43 (3H, s), 7.20 (5H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 163 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.1~2.2 (3H, m), 2.6~3.2 (5H, m), 3.2~3.6 (4H, m), 6.8~7.7 (5H, s), 7.3 (2H, s), 8.24 (2H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 164 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.00 (10H, m), 2.72~3.06 (5H, m), 2.83 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.07 (7H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 165 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.82 (3H, s), 0.86 (2H, m), 0.90~1.23 (10H, m), 3.03 (3H, s), 3.34 (4H, m), 7.40 (5H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl |
| 166 |  · 2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.00 (3H, m), 2.64~3.00 (5H, m), 3.41 (4H, s), 7.15 (1H, s), 7.21 (5H, s), 7.50 (1H, s), 8.41 (2H, s)
分子式 : C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · 2HCl |

表 8 (続 命)

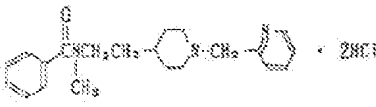
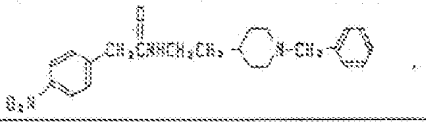
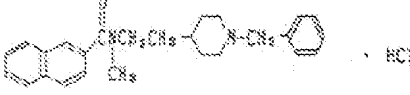
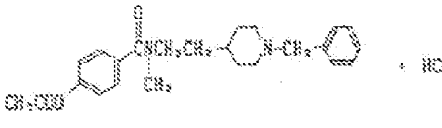
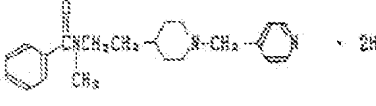
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|---|
| 167 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.34~1.74 (11H, m), 2.84~3.03 (5H, m), 3.53 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.27 (6H, s), 7.56 (2H, m), 8.44 (1H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O · 2HCl |
| 168 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.00 (4H, m), 2.83 (2H, s), 3.24 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.55 (1H, s), 7.27 (5H, s), 7.77 (2H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HCl |
| 169 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.0~2.1 (9H, m), 2.8~3.2 (5H, m), 3.2~3.7 (4H, m), 7.25 (5H, s), 7.5~8.1 (7H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O · HCl |
| 170 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.10 (3H, m), 2.25 (2H, s), 2.81 (2H, s), 2.87 (2H, s), 3.10~3.43 (2H, m), 3.43 (2H, s), 7.25 (4H, s), 7.27 (5H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HCl |
| 171 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.08~1.92 (9H, m), 2.78~2.85 (5H, m), 3.44 (2H, s), 7.22 (5H, s), 7.38 (2H, s), 8.53 (2H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O · 2HCl |

表 8 (続 命)

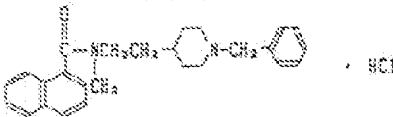
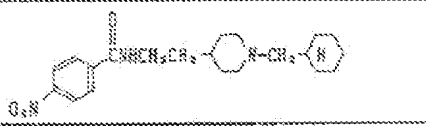
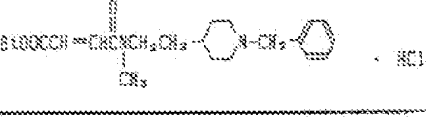
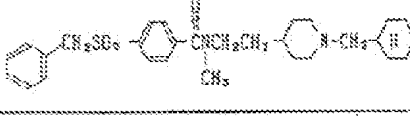
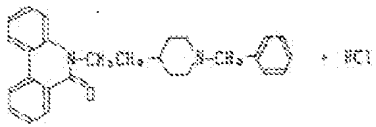
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 172 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.50~1.05 (9H, m), 2.79 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.23 (2H, s), 3.37 (1H, s), 3.45 (1H, s), 7.18~7.68 (9H, m), 7.78 (3H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O · HCl |
| 173 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.7~2.2 (20H, m), 2.8~3.2 (4H, s), 3.55 (2H, s), 3.55 (1H, s), 3.62 (2H, s), 3.64 (2H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ |
| 174 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.1~2.1 (12H, m), 2.7~3.1 (5H, s), 3.2~3.6 (4H, s), 4.22 (2H, s), 4.7 (1H, s), 7.2~7.4 (5H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HCl |
| 175 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.55~2.16 (23H, m), 3.40~3.61 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (5H, s), 8.34 (2H, s), 8.58 (2H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HCl |
| 176 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.16~2.12 (9H, m), 2.85 (2H, s), 3.47 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.08~7.74 (11H, m), 8.08 (1H, s), 8.25 (1H, s)
分子式: C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O · HCl |

表 8 (続 き)

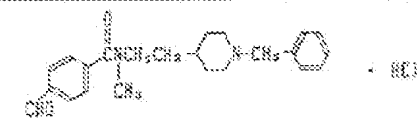
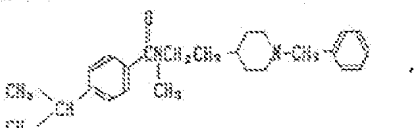
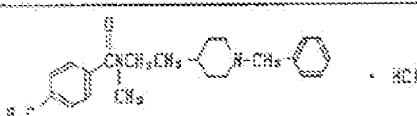
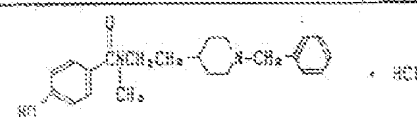
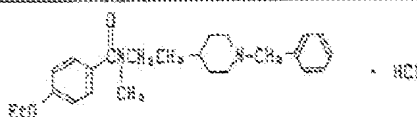
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|---|
| 177 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.02~1.94 (9H, m), 2.52~3.02 (7H, m), 3.40 (2H, s), 7.27 (2H, s), 7.41 (2H, s), 7.73 (2H, s), 10.0 (1H, s)
分子式 : C ₂₂ H ₂₁ N, O ₂ · HCl |
| 178 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~1.98 (15H, m), 2.77 ~2.98 (6H, m), 3.12~3.40 (4H, m), 7.25 (2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ N, O · HCl |
| 179 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~1.86 (9H, m), 2.59~3.00 (7H, m), 3.45 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.26 (2H, s), 7.90 (2H, s)
分子式 : C ₂₂ H ₂₁ N, O, F ₃ · HCl |
| 180 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.10 (9H, m), 2.87 (2H, s), 2.95 (2H, s), 3.10~3.60 (2H, m), 3.48 (2H, s), 6.35~7.35 (8H, m), 7.83 (2H, s)
分子式 : C ₂₂ H ₂₁ N, O ₂ · HCl |
| 181 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~1.68 (12H, m), 2.20 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.20~3.44 (6H, m), 4.02 (2H, s), 6.24 (2H, s), 7.25 (2H, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₃ N, O ₂ · HCl |

表 8 (続 き)

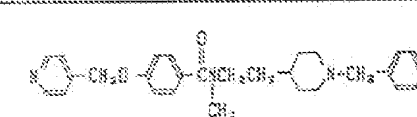
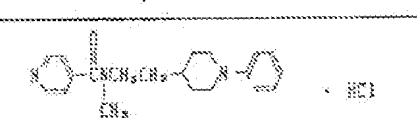
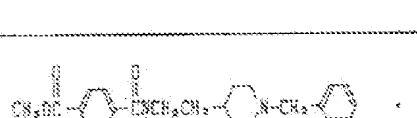
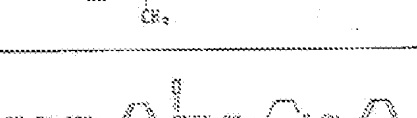
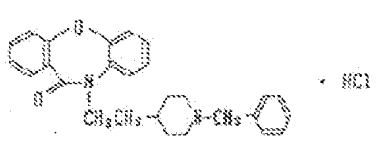
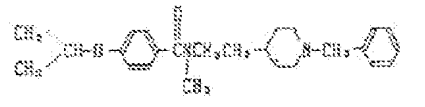
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|--|---|
| 182 |  · 2HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.00~2.08 (9H, m), 2.83 (2H, s), 2.93 (2H, s), 3.12~3.60 (2H, m), 3.47 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.15 (2H, s), 7.38 (2H, s), 7.96 (2H, s) |
| 183 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.04~1.98 (7H, m), 2.20~3.38 (7H, m), 6.60~7.34 (7H, s), 8.67 (2H, s) |
| 184 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.90~2.20 (11H, m), 2.60 ~2.90 (2H, s), 2.25, 3.02 (total 2H, each s), 3.45, 3.55 (total 2H, each s), 3.88 (2H, s), 7.10, 7.21 (total 2H, each s), 7.67 (4H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ N, O ₂ · HCl |
| 185 |  · HCl | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
0.90~2.08 (9H, m), 2.70~3.02 (10H, m), 3.20 ~3.62 (4H, s), 4.50 (2H, s), 7.21~7.30 (2H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₂₇ N, O ₂ · HCl |

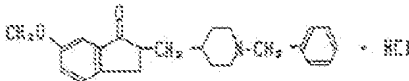
表 8 (続 合)

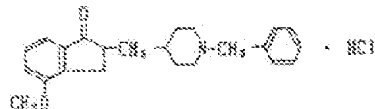
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|---|
| 186 |  <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N(C2)CCN3CCCCC3CN(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5.[Cl-]</chem> | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
0.98~2.10 (CH ₂ , s), 2.81 (2H, dd), 3.45 (2H, s),
6.11 (2H, t), 6.99~7.82 (2H, m), 7.21 (CH, s)

分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |
| 187 |  <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N(C2)CCN3CCCCC3CN(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5.[Cl-]</chem> | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.20 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.40~2.20 (CH, m),
2.81 (2H, dd), 3.00 (2H, s), 3.20~3.50 (2H, m),
6.44 (2H, s), 6.56 (1H, quartet), 7.55 (4H, Abc),
7.23 (CH, s)

分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ |

表 9

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|--|------|---|---|---|---------|-------|------|------|---------|-------|------|------|
| 188 |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.00~2.40 (CH, m), 2.47 (2H, s), 3.78 (3H, s),
6.99~7.50 (2H, m), 7.23 (CH, s)

分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |
| 189 |  | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.05~2.12 (CH, m), 2.50~3.40 (5H, m), 3.48
(2H, s), 4.68 (CH, s), 6.68 (1H, t), 7.15~7.32
(2H, m), 7.23 (CH, s)

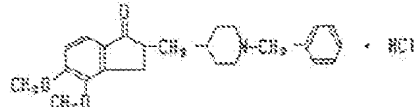
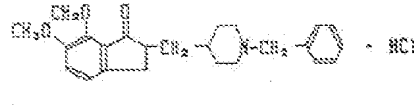
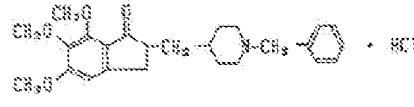
分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |
| 190 |  | 融点 (°C) : 198~200 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>65.33</td><td>7.27</td><td>2.97</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>65.24</td><td>7.10</td><td>2.98</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 65.33 | 7.27 | 2.97 | 実測値 (%) | 65.24 | 7.10 | 2.98 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 65.33 | 7.27 | 2.97 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 65.24 | 7.10 | 2.98 | | | | | | | | | | | |
| 191 |  | 融点 (°C) : 196~199
元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>65.33</td><td>7.27</td><td>2.97</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>65.15</td><td>7.42</td><td>2.47</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 65.33 | 7.27 | 2.97 | 実測値 (%) | 65.15 | 7.42 | 2.47 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 65.33 | 7.27 | 2.97 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 65.15 | 7.42 | 2.47 | | | | | | | | | | | |
| 192 |  | 融点 (°C) : 200~201
元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>67.33</td><td>7.23</td><td>2.14</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>67.13</td><td>7.13</td><td>2.05</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 67.33 | 7.23 | 2.14 | 実測値 (%) | 67.13 | 7.13 | 2.05 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 67.33 | 7.23 | 2.14 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 67.13 | 7.13 | 2.05 | | | | | | | | | | | |

表 9 (続 命)

| 実施例 | 構造式 | 物理化学恒数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-----|---|
| 193 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.05~2.15 (9H, m), 2.55~3.42 (5H, m), 3.48 (2H, s), 7.23 (5H, m), 7.23~7.43 (3H, s)
分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OF} \cdot \text{HCl}$ |
| 194 | | 融点 (°C): 175~177
元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 74.68 H 7.83 N 7.75
実測値 (%) C 74.77 H 7.84 N 7.80
72.50 7.71 7.70 |
| 195 | | 融点 (°C): 211~213 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 74.68 H 7.83 N 12.76
実測値 (%) C 74.68 H 7.83 N 12.76
72.50 7.71 7.70 |
| 196 | | 融点 (°C): 153~154
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ として)
理論値 (%) C 75.39 H 7.45 N 12.84
実測値 (%) C 75.77 H 7.28 N 12.84 |
| 197 | | 融点 (°C): 170~171 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ として)
理論値 (%) C 75.39 H 7.45 N 12.84
実測値 (%) C 75.61 H 7.47 N 12.85 |

表 9 (続 命)

| 実施例 | 構造式 | 物理化学恒数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-----|--|
| 198 | | 融点 (°C): 175~176
元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 70.33 H 7.72 N 12.13
実測値 (%) C 70.26 H 7.40 N 12.35 |
| 199 | | 融点 (°C): 238~237 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 69.03 H 7.55 N 12.55
実測値 (%) C 68.97 H 7.82 N 12.26 |
| 200 | | 融点 (°C): 195~196
元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 74.68 H 7.83 N 7.75
実測値 (%) C 72.73 H 7.77 N 7.76 |
| 201 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.10~2.10 (15H, m), 2.60~3.08 (5H, m), 3.41 (2H, s), 7.00~7.85 (4H, m), 7.16 (3H, s)
分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |
| 202 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.17 (3H, s), 1.12~2.10 (9H, m), 2.50~2.83 (5H, m), 3.41 (2H, s), 3.81 (3H, s), 7.20 (3H, s), 7.30~7.92 (3H, s)
分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ |

表 9 (続 表)

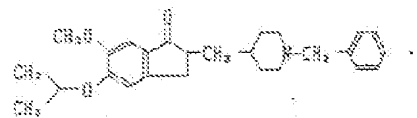
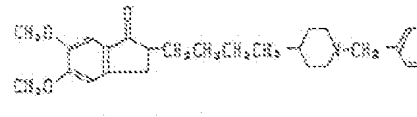
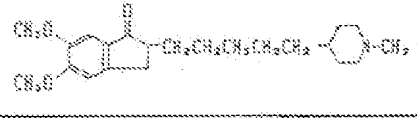
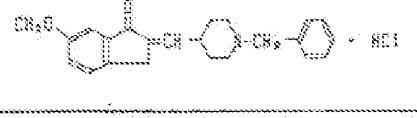
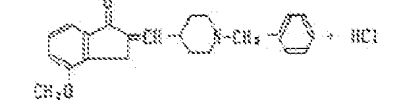
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | |
|---------|---|--|---------|---|---|---|---------|-------|------|------|
| 203 |  | 融点 (℃) : 126~127
元素分析値 (C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl として)
<table border="1"> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>70.21</td><td>7.72</td><td>2.15</td></tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 70.21 | 7.72 | 2.15 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 70.21 | 7.72 | 2.15 | | | | | | | |
| 204 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.80~2.40 (20H, s), 3.50 (2H, s), 3.90 (2H, s),
4.97 (CH, s), 6.85 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.31 (1H, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl | | | | | | | | |
| 205 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.05~2.35 (22H, s), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s),
4.90 (CH, s), 6.76 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, s)
分子式 : C ₂₅ H ₃₀ NO ₂ · HCl | | | | | | | | |
| 206 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.10~2.30 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.02 (2H, s),
7.02~7.05 (2H, m), 7.21 (CH, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl | | | | | | | | |
| 207 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.50~2.57 (17H, s), 3.42, 3.50 (total 2H, each s), 3.85, 3.85 (total 2H, each s), 5.97~7.35 (4H, m), 7.22 (CH, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl | | | | | | | | |

表 9 (続 表)

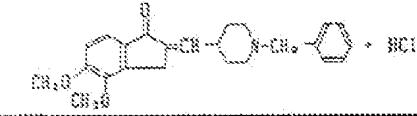
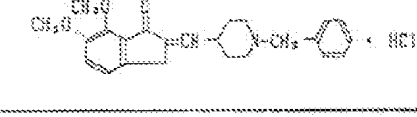
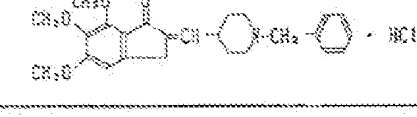
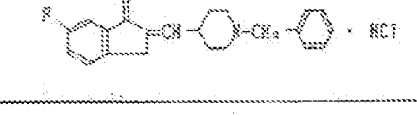
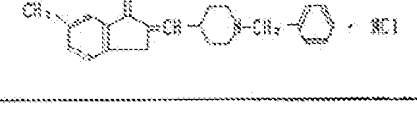
| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|---|--|
| 208 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.15~2.35 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, s),
6.92 (1H, s), 7.22 (CH, s), 7.37 (1H, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl |
| 209 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.50~2.35 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.44 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, s),
6.92 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22 (1H, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl |
| 210 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.50~2.35 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, s),
6.92 (1H, s), 6.98 (CH, s), 6.91 (1H, s), 7.25 (CH, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl |
| 211 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.12~2.35 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.72 (1H, s), 7.05~7.55 (CH, m), 7.22 (CH, s)
分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NOF · HCl |
| 212 |  | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :
1.50~2.35 (17H, s), 2.30 (3H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, s),
7.05~7.08 (2H, m), 7.21 (CH, s)
分子式 : C ₂₅ H ₃₀ NO ₂ · HCl |

表 5 (続 表)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 性 質
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-------|---|
| 213 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.46~2.65 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.77~3.02 (3H, m), 3.49 (4H, s), 6.69 (1H, d), 7.10~7.67 (5H, m)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ |
| 214 | | 融点 (°C) : 174~175
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ として)
理論値 (%) C 79.03 H 7.55 N 3.42
実測値 (%) C 79.12 H 7.47 N 3.43 |
| 215 | | 融点 (°C) : 175~176
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ として)
理論値 (%) C 79.44 H 7.89 N 3.66
実測値 (%) C 79.04 H 7.87 N 3.77 |
| 216 | | 融点 (°C) : 180~181
元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 76.55 H 7.30 N 3.17
実測値 (%) C 76.32 H 7.06 N 3.07 |
| 217 | | 融点 (°C) : 222~230 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 79.43 H 7.89 N 3.68
実測値 (%) C 79.29 H 7.97 N 3.45
理論値 (%) C 77.80 H 7.19 N 3.41 |

表 5 (続 表)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 性 質
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-------|--|
| 218 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.46~2.65 (7H, m), 2.46 (3H, s), 6.72 (1H, d), 7.10~7.15 (4H, m), 7.27 (5H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ |
| 219 | | 融点 (°C) : 211~212 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として)
理論値 (%) C 79.43 H 7.89 N 3.68
実測値 (%) C 79.25 H 7.41 N 3.57 |
| 220 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.20~2.50 (7H, m), 1.98 (3H, s), 2.70~2.87 (3H, m), 3.46 (4H, s), 6.67 (1H, d), 7.21 (5H, s)
分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ |
| 221 | | 融点 (°C) : 170~171
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ として)
理論値 (%) C 79.01 H 7.55 N 3.44
実測値 (%) C 77.10 H 7.67 N 3.45 |
| 222 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.10~2.40 (7H, m), 2.70~2.88 (3H, m), 3.46 (4H, s), 3.48 (3H, s), 3.66 (4H, s), 3.81 (3H, s), 6.68 (1H, d), 6.80 (1H, s), 7.20 (5H, s)
分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ |

表 9 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|--|------|---|---|---|---------|-------|------|------|---------|-------|------|------|
| 223 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.10~2.40 (15H, m), 2.52~2.59 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.48 (1H, tt), 6.83 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (3H, s)
分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |
| 224 | | 融点 (°C) : 120~135
元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として)
<table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.98</td> <td>6.97</td> <td>2.18</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>70.81</td> <td>6.92</td> <td>2.15</td> </tr> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 70.98 | 6.97 | 2.18 | 実測値 (%) | 70.81 | 6.92 | 2.15 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 70.98 | 6.97 | 2.18 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 70.81 | 6.92 | 2.15 | | | | | | | | | | | |
| 225 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.10~2.50 (16H, m), 2.87 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.09~7.25 (6H, m)
分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |
| 226 | | 融点 (°C) : 126~138 (分解)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.15~2.19 (7H, m), 2.65~2.73 (2H, m), 2.26~3.33 (5H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.26~7.60 (3H, s)
分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ | | | | | | | | | | | | |
| 227 | | 融点 (°C) : 220~221
元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として)
<table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.83</td> <td>7.50</td> <td>2.26</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>70.03</td> <td>7.51</td> <td>2.28</td> </tr> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 69.83 | 7.50 | 2.26 | 実測値 (%) | 70.03 | 7.51 | 2.28 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 69.83 | 7.50 | 2.26 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 70.03 | 7.51 | 2.28 | | | | | | | | | | | |

表 9 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|---|------|---|---|---|---------|-------|------|------|---------|-------|------|------|
| 228 | | 融点 (°C) : 212~213
元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>69.83</td><td>7.50</td><td>2.26</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>69.82</td><td>7.39</td><td>2.16</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 69.83 | 7.50 | 2.26 | 実測値 (%) | 69.82 | 7.39 | 2.16 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 69.83 | 7.50 | 2.26 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 69.82 | 7.39 | 2.16 | | | | | | | | | | | |
| 229 | | 融点 (°C) : 229~230 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>69.83</td><td>7.50</td><td>2.26</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>69.81</td><td>7.48</td><td>2.22</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 69.83 | 7.50 | 2.26 | 実測値 (%) | 69.81 | 7.48 | 2.22 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 69.83 | 7.50 | 2.26 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 69.81 | 7.48 | 2.22 | | | | | | | | | | | |
| 230 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.00~2.50 (14H, m), 3.70 (2H, s), 3.88 (3H, s),
4.80 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.23~
7.80 (4H, m)
分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |
| 231 | | 融点 (°C) : 210~211
元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>62.54</td><td>6.34</td><td>6.53</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>62.48</td><td>6.34</td><td>6.55</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 62.54 | 6.34 | 6.53 | 実測値 (%) | 62.48 | 6.34 | 6.55 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 62.54 | 6.34 | 6.53 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 62.48 | 6.34 | 6.55 | | | | | | | | | | | |
| 232 | | 融点 (°C) : 234~235 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>62.54</td><td>6.34</td><td>6.53</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>62.55</td><td>6.35</td><td>6.53</td></tr></table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 62.54 | 6.34 | 6.53 | 実測値 (%) | 62.55 | 6.35 | 6.53 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 62.54 | 6.34 | 6.53 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 62.55 | 6.35 | 6.53 | | | | | | | | | | | |

表 9 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|--|------|---|---|---|---------|-------|------|------|---------|-------|------|------|
| 222 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.10~3.45 (14H, s), 3.82 (2H, s), 3.84 (2H, s),
6.91 (2H, s), 7.85~7.93 (4H, s)
分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |
| 224 | | 融点 (°C) : 145~148
元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ として)
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>66.61</td><td>7.23</td><td>6.55</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>66.73</td><td>7.25</td><td>6.24</td></tr> </tbody> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 66.61 | 7.23 | 6.55 | 実測値 (%) | 66.73 | 7.25 | 6.24 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 66.61 | 7.23 | 6.55 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 66.73 | 7.25 | 6.24 | | | | | | | | | | | |
| 226 | | 融点 (°C) : 103~104
元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>67.33</td><td>7.23</td><td>5.14</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>67.45</td><td>7.22</td><td>5.13</td></tr> </tbody> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 67.33 | 7.23 | 5.14 | 実測値 (%) | 67.45 | 7.22 | 5.13 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 67.33 | 7.23 | 5.14 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 67.45 | 7.22 | 5.13 | | | | | | | | | | | |
| 228 | | 融点 (°C) : 226~228 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として)
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>67.33</td><td>7.23</td><td>5.14</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>67.21</td><td>7.23</td><td>5.14</td></tr> </tbody> </table> | | C | H | N | 理論値 (%) | 67.33 | 7.23 | 5.14 | 実測値 (%) | 67.21 | 7.23 | 5.14 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 67.33 | 7.23 | 5.14 | | | | | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 67.21 | 7.23 | 5.14 | | | | | | | | | | | |
| 227 | | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
3.73~3.45 (14H, s), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s),
6.91 (2H, s), 7.85~7.93 (4H, s), 8.78 (1H, s), 8.80~
7.42 (2H, m), 7.89 (2H, s)
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ | | | | | | | | | | | | |

表 9 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) | | | | | | | | |
|---------|---------------------|---|---------|---|---|---|---------|-------|------|------|
| 228 | $\cdot 2\text{HCl}$ | 融点 (°C) : 224~228 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FNO}_4 \cdot 2\text{HCl}$ として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>65.63</td> <td>6.67</td> <td>6.15</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 65.63 | 6.67 | 6.15 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 65.63 | 6.67 | 6.15 | | | | | | | |
| 229 | $\cdot \text{HCl}$ | 融点 (°C) : 253~258 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.63</td> <td>7.40</td> <td>6.23</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 69.63 | 7.40 | 6.23 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 69.63 | 7.40 | 6.23 | | | | | | | |
| 240 | $\cdot \text{HCl}$ | 融点 (°C) : 225~228 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.63</td> <td>7.40</td> <td>6.23</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 69.63 | 7.40 | 6.23 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 69.63 | 7.40 | 6.23 | | | | | | | |
| 241 | $\cdot \text{HCl}$ | 融点 (°C) : 226~227 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>71.77</td> <td>7.37</td> <td>6.01</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 71.77 | 7.37 | 6.01 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 71.77 | 7.37 | 6.01 | | | | | | | |
| 242 | $\cdot \text{HCl}$ | 融点 (°C) : 242~245 (分解)
元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ として)
<table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>71.77</td> <td>7.37</td> <td>6.01</td> </tr> </table> | 理論値 (%) | C | H | N | 実測値 (%) | 71.77 | 7.37 | 6.01 |
| 理論値 (%) | C | H | N | | | | | | | |
| 実測値 (%) | 71.77 | 7.37 | 6.01 | | | | | | | |

表 9 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-------|--|
| 243 | | 融点(℃): 191~192
元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ ・HCl として)
理論値(%) C 55.61 H 5.20 N 3.94
実測値(%) C 55.24 H 5.27 N 3.70 |
| 244 | | 融点(℃): 219~221
元素分析値(C ₂₅ H ₂₇ NO ₆ ・HCl として)
理論値(%) C 54.03 H 5.17 N 4.80
実測値(%) C 53.27 H 5.16 N 4.61
元素分析値(C ₂₅ H ₂₇ NO ₆ ・HCl として)
理論値(%) C 52.56 H 5.24 N 4.92 |
| 245 | | ¹ H-NMR(D ₂ O) δ:
1.10-1.12(4H, m), 3.64(3H, s), 6.70(1H, s),
6.84(1H, s)
分子式: C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ ・HCl |
| 246 | | 融点(℃): 182~183
元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₅ として)
理論値(%) C 54.30 H 5.04 N 12.66
実測値(%) C 54.47 H 5.10 N 12.55 |
| 247 | | 融点(℃): 240~241 (分解)
元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ ・HCl として)
理論値(%) C 55.48 H 5.26 N 3.85
実測値(%) C 55.18 H 5.18 N 3.68 |

表 9 (続 き)

| 実施例 | 構 造 式 | 物 理 化 学 恒 数
(融点、元素分析値、NMR など) |
|-----|-------|---|
| 248 | | 融点(℃): 185~186 (分解)
元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₅ ・2HCl として)
理論値(%) C 50.73 H 5.45 N 8.25
実測値(%) C 50.02 H 5.07 N 8.10 |
| 249 | | 融点(℃): 230~232 (分解)
元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ ・HCl として)
理論値(%) C 55.35 H 5.25 N 3.91
実測値(%) C 55.21 H 5.25 N 3.73 |

出願人代理人 古 谷 啓

第1頁の続き

@Int. Cl. *

C 07 D 211/94
295/10
401/06

識別記号

庁内整理番号

2 0 9
2 2 3
2 3 5
2 3 9
2 4 1
2 4 3
2 1 1
2 4 1
2 1 1
2 1 1

6761-4C
A-6742-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
7375-4C

401/12

405/06

403/12

// A 61 K 31/40
31/445
31/495
31/50
31/505
31/55

A A M

③発 明 者 小 倉 博 雄

茨城県土浦市永国1115-6

⑦発 明 者 荒 木 伸

茨城県つくば市竹園2-11-6 柏マンション401号

⑨発 明 者 小 笹 貴 史

茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール
206号

⑩発 明 者 窪 田 篤 彦

茨城県つくば市並木4-15-1 ニューライフ並木406

⑪発 明 者 小 笹 美 智 子

茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール
206号

⑫発 明 者 山 津 清 貴

神奈川県鎌倉市今泉台7-23-7

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成7年（1995）10月17日

【公開番号】特開平1―79151

【公開日】平成1年（1989）5月24日

【年通号数】公開特許公報1―792

【出願番号】特願昭63―153852

【国際特許分類第6版】

| | | | |
|---------|--------|-----|---------|
| C07D | 211/32 | | 9155-4C |
| | 207/09 | | 8217-4C |
| | 211/18 | | 9155-4C |
| | 211/34 | | 9155-4C |
| | 295/10 | A | 8217-4C |
| | 401/06 | 209 | 7602-4C |
| | | 223 | 7602-4C |
| | | 235 | 7602-4C |
| | | 239 | 7602-4C |
| | | 241 | 7602-4C |
| | | 243 | 7602-4C |
| | 401/12 | 211 | 7602-4C |
| | | 241 | 7602-4C |
| | 405/06 | 211 | 7602-4C |
| | 405/12 | 211 | 7602-4C |
| // A61K | 31/40 | | 9454-4C |
| | 31/445 | | |
| | 31/495 | AAH | |
| | 31/50 | | |
| | 31/505 | | |
| | 31/55 | | |

特許 審判 第三 五

特許 審判 第三 五

平成6年11月25日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願第83-153852号

2. 発明の名称

環状アミン誘導体

3. 発明をする者

事件との関係 特許出願人

エーザイ株式会社

4. 代理人

東京都中央区日本橋區新1丁目8番11号
日本橋Tビル

(8385) 弁護士 古 谷 肇

特 (83)8365-7805 (代)

5. 発明の対象

明細書全文

6. 発明の概要

図表の通り



1-((5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチル
ピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩の製造法。

8. 1-ベンゾル-4-ピペリジンカルバルデヒドと5,8-ジメ
トキシ-1-インダノンを反応させて1-ベンゾル-4-((5,
8-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イルイリデニル)メチル
ピペリジンとし、次いで発酵し、必要により濃縮反応を行うこ
とを特徴とする請求項1記載の1-ベンゾル-4-((5,8-ジ
メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又
はその薬理学的に許容できる塩の製造法。

9. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、医薬として優れた作用を有する新規環状アミン誘導
体に関する。

[発明に關する背景及び従来技術]

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆な
どの老年痴呆の治療を促進することが図られている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試み
は限られているが、これらの薬品に臨床的に有効とされる薬
品は今のところ存在しない。

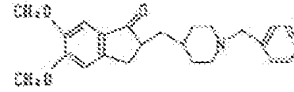
これらの疾患の治療薬の開発は種々の方向から研究されている
が、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン
やグルタミン酸低下を行うことから、アセチルコリン増強剤、アセ
チルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案さ
れ、実施にも試みられている。代表的なものとして、塩コリンエ
ステラーゼ阻害剤として、フィゾスチグミン、ダトニドトロキシ

1. 発明の名称

環状アミン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 下記化学式で表される1-ベンゾル-4-((5,8-ジメトキシ-
1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又はその薬理学的に
許容できる塩。



2. 請求項1記載の1-ベンゾル-4-((5,8-ジメトキシ-1-
インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又はその薬理学的
に許容できる塩を有効成分とするアセチルコリンエステラー
ゼ阻害剤。
3. 請求項1記載の1-ベンゾル-4-((5,8-ジメトキシ-1-
インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又はその薬理学的
に許容できる塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予
防剤。
4. 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である認知症
3段階の治療・予防剤。
5. 1-ベンゾル-4-((5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イルイリデニル)メチルピペリジンを濃縮し、必要により濃
縮反応を行うことを特徴とする請求項1記載の1-ベンゾル-

ノアクリジンなどがあるが、これらの薬品は効果が十分でない、
好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治
療薬はないのが現状である。

そこで本発明者らは、作用持続時間が長く、安全性が高い薬劑
を開発すべく、長年にわたって種々の化合物について薬理研究を
続けてきた。

その結果、後で述べる式(1)で表される環状アミン誘導体が、
所望の目的を達することが可能であることを発見した。

具体的には下記の構造式(1)で表される本発明化合物は、強
力かつ選択性の高いアセチルコリンエステラーゼ阻害性を有し、
脳内のアセチルコリンを増強すること、記憶障害モデルで有効で
あること、及び従来この分野で用いられているフィゾスチグミン
と比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴
を有しており、本発明の薬品は極めて高い。

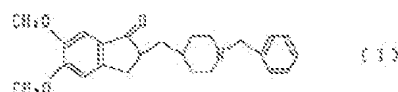
本発明化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に關し
て見出されたもので、従って中脳性コリン機能、即ち神経伝達
物質としてのアセチルコリンの生体時の欠乏が原因とされる種々
の疾患の治療・予防に有効である。

代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表され
る各種痴呆があるが、そのほかパーキンソン病、チック症、
発達性運動障害などを含めることができる。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾
患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、
この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれ
を有効成分とする薬劑を提供することである。

〔発明の意義及び効果〕

本発明の目的化合物は、次の式(1)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリン及びその変換学的に許容できる塩である。



本発明において、変換学的に許容できる塩とは、例えば硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、硫酸塩、硝酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ノタンスルホン酸塩、ペンタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げる事ができる。

また、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩、アンモニウム塩などを形成する場合もある。

なお、本発明化合物は、不斉炭素を有し、光学異性体が存在しうるが、これらは本発明の範囲に属することはいふまでもない。

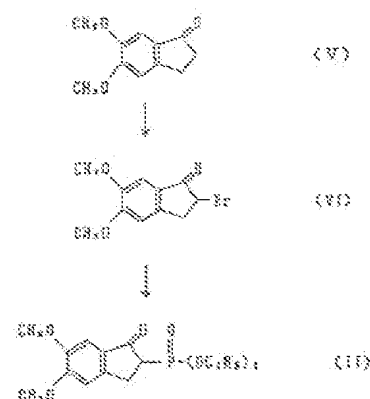
即ち、本発明化合物は幾何異性体、光学異性体、ジアステロマーなどが存在しうるが、何れも本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代会的な方法について述べれば以下の通りである。

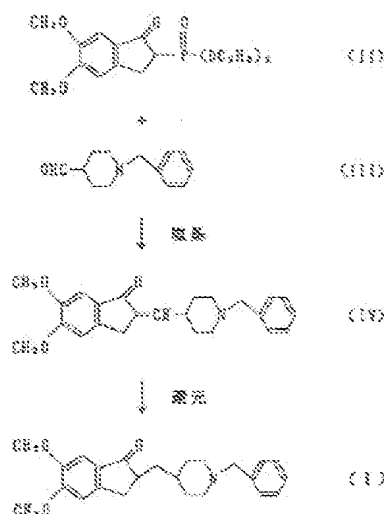
9,10位反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメタレート(NaOEt)、ナトリウムエチレート(EtONa)、 t-BuOK 、 NaH などを挙げる事ができる。この際溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド(DMSO)などを挙げる事ができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

除酸反応を行う際は、例えばバリウム炭酸、ラネーニッケル、ロジウム炭酸などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

また、出発物質のキスチナート(II)は以下の方法により、式(V)で表される5,6-ジメトキシ-1-インドノンから製造することができる。

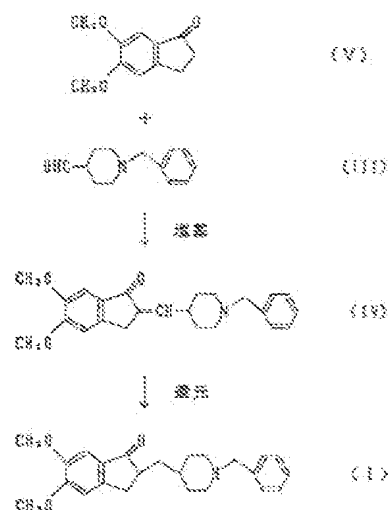


製造方法1



即ち、式(I')で表されるキスチナートに式(II')で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリンを反応させて、式(IV)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリン-1-オールを得、次いでこれを酸触媒として目的物質の化合物(I)を得ることができる。目的化合物を酸にする場合は、常法により必要により逆反応を行うことにより、容易に所望の製造学的に許容できる塩を得ることができる。

製造方法2



即ち、式(V)で表される5,6-ジメトキシ-1-インドノンと式(II')で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリンとを、常法によりアルドール縮合を行い、式(IV)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリン-1-オールを得る。

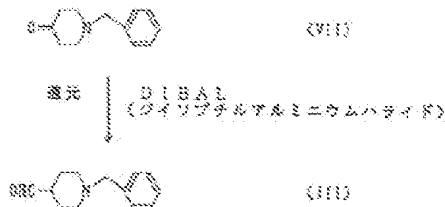
本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でリチウムジクロロアルミニウムと5,6-ジメトキシ-1-インドノンによりリチウムジクロロ

ロジンアミドを生成させ、好ましくは約-30℃の温度でこれに上記の式(V)で表される5-β-ジメトキシインダノンを加える。続いて式(II)で表されるアルデヒド体を加えて反応により反応を止め、室温まで昇温させることによって加水分解、エノン体である式(IV)で表される化合物を得る。

本反応の操作方法として、両者(V)と(II)をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、好ましくは、例えばナトリウムメタレートなどの塩基を加えて、反応にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

上記の製造方法によって得られたエノン体(IV)を前記に示したと同様の方法により還元することにより、式(1)で表される本発明の目的化合物を得ることができる。

また、式(II)で表される1-ベンジル-4-ヒドロキシベンゾアルデヒドは例えば以下の方法により製造することができる。



即ち上記の如く、式(VI)で表される化合物を出発物質とし、これをジイソブチルアルミニウムハイドを用いて還元することにより、アルデヒド体(II)を得ることができる。

表 1

| | ALDR阻害活性
(IC ₅₀ : μM) |
|----------|-------------------------------------|
| 実施例1の化合物 | 0.0023 |

実施例2

5-β-ジメトキシインダノールアセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被験剤を経口投与し、その1時間後に大脳皮質を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生食投与量と脳を対照とした。

結果を表2に示す。

表 2

| | 投与量
(mg/kg) | ALDR阻害作用
(%) |
|--------------|----------------|-----------------|
| Saline | | 0 |
| 実施例1
の化合物 | 1 | 9 * |
| | 3 | 17 ** |
| | 10 | 36 ** |
| | 30 | 47 ** |

実施例3

スコポリアミンの受容体阻害作用に対する作用¹⁾

Wistar雄雄ラットを用い、被験剤としてはster through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に被験剤を経口投与し、30分後にスコポリアミン0.5mg/kg(ip)を投与した。試験終了では明室に被験

剤を上記のようにして得られる式(1)の化合物及びその誘導体は各種薬理試験、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

式(1)で表される化合物及びその誘導体の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実施例1

5-β-ジメトキシインダノールアセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法²⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、底質としてアセチルチオコリン、被験剤及びDTPBを加え、インキュベーション後、生成したチオコリンがDTPBと反応し、赤い発色物質を生成する。この発色物質を492nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

被験剤のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表した。

結果を表3に示す。

- 1) Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88-95

を入れ、暗室に入った直後にプロテンドアを閉め電圧ショックを床のグリッドから与えた。3時間後に保持試験として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

結果は生食投与量とスコポリアミン投与量の反応時間の差を(60%)とし被験剤により何%短縮したか(Reversal)で表した。

- 2) Z. Boklanecsky & Jarvis: Int. J. Neuropharmacol. 8, 217-223 (1967)

結果を表3に示す。

表 3

| | 投与量
(mg/kg) | Reversal |
|--------------|----------------|----------|
| 実施例1
の化合物 | 0.125 | 55 |
| | 0.25 | 58 |

上記の実験結果から、本発明化合物は強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有していることが明らかとなった。

本発明の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、主作用一阻作用比が大きいこと、作用持続が高いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤化が容易であること、及び生体内利用率が優れ、first pass effectを受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、薬々の開発、薬の製剤化等に有効な新規な化合物、及びその化合物製造方法、及びその化合物

を有効成分とする新薬の開発を提案するにある。

なお、本発明化合物について、ラットにおける急性試験を行ったところ、いずれも約100mg/kg以上で顕著な毒性を示さなかった。

本発明化合物は、各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、脳血管障害などに伴う脳血管障害、脳血流低下、脳低酸素などに伴う意識低下、昏睡状態、意識低下、失神等、脳萎縮等、痴呆一般症状、行動異常などの治療、予防、診断、改善などに有効である。

特に、本発明化合物は強力かつ選択性の高いグルタミンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン病、痴呆、痴呆性精神病などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、適量投与若しくは非経口投与により投与されるが、適量とは経口内、皮下、筋肉内など注射時、必要若しくは皮下投与など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性、投与方法、投与の回数、期間、医薬剤形の性質、調剤、製剤、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1〜300mg、好ましくは約1〜100mgであり、これを通常1日1〜4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の手段で注射剤、坐薬、皮下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

錠剤を調製する場合には、通常必要により賦形剤、緩衝

剤、崩壊化剤、崩壊補助剤、安定化剤、寧静化剤、保存剤などを添加し、適法により錠剤、皮下、筋肉内注射剤とする。その製法は適法により製法により製法を適法とすることも可能である。

緩衝剤としての薬を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシメチルセルロース、アラビガム、トリアントネ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げる事ができる。

崩壊補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸ミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エステルエチルなどを挙げる事ができる。

また安定化剤としては、例えば重碳酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げる事ができる。

【製 法】

以下に実施例に於いて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものではないことはいうまでもない。

なお、下記の実施例において、用語の数はすべてフリーベースの測定値を示す。

実施例1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-メチルピリジン-3-カルボキシ]エーテル

・分子式： $C_{21}H_{19}NO_3$

・IR: $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ:

1.40〜2.40(7H, s), 2.78(2H, d), 3.45(3H, s),

7.20(5H, s), 8.51(1H, d)

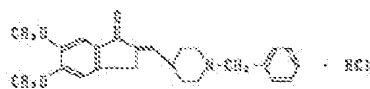
(3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-メチルピリジン-3-カルボキシ]エーテル

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

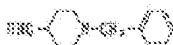
無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.65mlを加え、さらに0℃にて1.5M n-ブチルリチウムヘキサン溶液9.13mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホスホリアミド2.81mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(3)で得た1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-メチルピリジン-3-カルボキシ]エーテル2.70gの無水THF 20ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1M塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=500:1〜100:1)にて精製した。精製後を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10ml塩化メチレン溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-THFから再結晶化し、次の性質を有する精製化合物3.46g(収率62%)を得た。

・融点(℃): 237〜255 (分解)

2-メチルピリジン-3-カルボキシ-1-ベンジルエーテル



(3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-メチルピリジン-3-カルボキシ]エーテル



ノキシンメチレントリフェニルホスホニウムクロライド29.8gを無水エーテル 200mlに溶解させ、1.8M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-メチルピリジン-3-カルボキシ]エーテル 14.85gの無水エーテル95ml溶液を加えた。室温にて5時間攪拌した後不溶物を抽出し、溶液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、10%塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩化メチレンにて抽出した。乾燥マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、抽出物5.50g(収率58%)を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、10%塩酸40mlを加えた。2時間加熱濃縮した後、減圧濃縮し、残液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、塩化メチレンにて抽出した。抽出液食塩水にて洗浄後、乾燥マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、精製化合物2.77g(収率54%)を抽出物として得た。

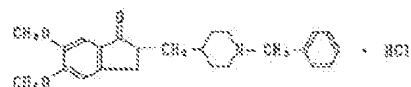
・元素分析値：C₂₁H₂₄NO₂・HClとして

| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| 理論値 (%) | 80.88 | 8.82 | 3.38 |
| 実験値 (%) | 80.81 | 8.78 | 3.30 |

実施例1

1-ベンゾイル-4-イソ-(3,5-ジメトキシ-1-インドノル)-

2-イル)ノチルデベリジン・塩酸塩



1-ベンゾイル-4-イソ-(3,5-ジメトキシ-1-インドノル)-
2-イリデニル)ノチルデベリジン0.49gをTHF (8ml)に溶解し、
10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。窒素気流にす8時間水素
添加した後、溶液を濃縮し、残渣を減圧蒸留した。この残渣をジ
リセラムからム(塩化メチレン：メタノール=50：1)にて精製
し、蒸出液を減圧蒸留した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10
%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧蒸留して残渣を得た。
これをエタノール-IPBから再結晶化し、次の物質を得る。無色
化合物0.36g (収率92%)を得た。

・融点(℃)：211～212 (分解)

・元素分析値：C₂₁H₂₄NO₂・HClとして

| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| 理論値 (%) | 80.89 | 8.87 | 3.87 |
| 実験値 (%) | 80.83 | 8.79 | 3.82 |

出 発 人 佐 藤 人 吉 岩 崎